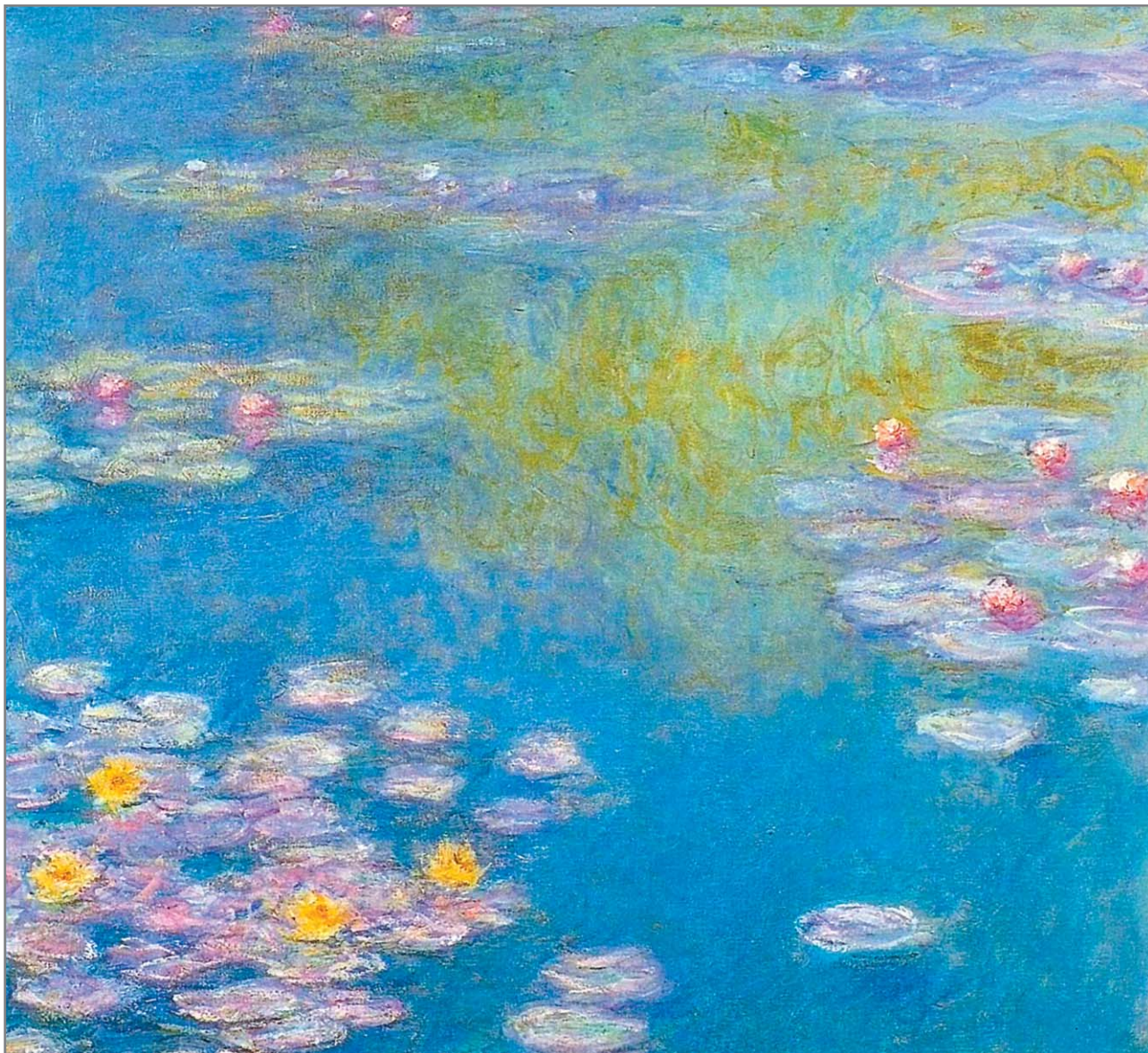


Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Клод Моне, 1908

Том 10 | №2 | 2013

В номере

Ведение пациентов с дисфункцией левого желудочка на фоне артериальной гипертензии

Вопросы приверженности к модификации образа жизни с целью профилактики артериальной гипертензии

Возможности антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме

Место спирометрии при сердечно-сосудистых заболеваниях

Лечение больных легочной артериальной гипертензией

Современная филогенетическая теория патологии и патогенез эссенциальной артериальной гипертонии



Системные Гипертензии
Том №10, №2, 2013
System Hypertension
Том №10, №2, 2013

Главный редактор журнала

Ирина Евгеньевна Чазова – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН (Москва) /
Prof. Irina E. Chazova, MD, PhD,
Associated Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Зам. главного редактора

Сергей Анатольевич Бойцов – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Sergey A. Boytsov, MD, PhD (Moscow)
Ольга Дмитриевна Остроумова – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Olga D. Ostroumova, MD, PhD (Moscow)
Юрий Александрович Карпов – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Yuri A. Karpov, MD, PhD (Moscow)

Научный редактор

Людмила Геннадьевна Ратова – канд. мед. наук (Москва) /
Ludmila G. Ratova, MD, PhD (Moscow)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Reg. номер: ПИ № ФС77-43440

**Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией** (редакция – февраль 2010 г.)

Полнотекстовые версии всех номеров журнала размещены на сайте
www.con-med.ru

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены
с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.
Информация на сайте www.hrmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2013 г.

Научное производственно-практическое издание.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного
производственно-практического издания допускается без размещения знака
информационной продукции.



**объединённая
редакция**

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hrmp.ru

Медицинский директор: Б.А. Филимонов

Исполнительный директор: Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),
М.Б. Капелович, Д.А. Катаев, Е.В. Наумова, А.С. Огнева

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIA MEDICA

«Медиа Медика»

Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат (tatiana@con-med.ru)

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:
Н.А. Зуева (nelly@con-med.ru)

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина, Ю.В. Соболева

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Общий тираж 20 тыс. экз.

Редакционная коллегия

Альберт Сарварович Галявич – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Albert S. Galjavich, MD, PhD (Moscow)

Жанна Давыдовна Кобалава – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Jeanna D. Kobalava, MD, PhD (Moscow)

Валерий Владимирович Кухарчук – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН (Москва) / Prof. Valery V. Kukharchuk, MD, PhD,
Associated Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Анатолий Иванович Мартынов – д-р мед. наук, проф., акад. РАМН
(Москва) / Prof. Anatoly I. Martynov, MD, PhD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Ирина Васильевна Медведева – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН (Тюмень) / Prof. Irina V. Medvedeva, MD, PhD, Associated
Member of Russian Academy of Medical Sciences (Tyumen)

Сергей Николаевич Наконечников – д-р мед. наук (Москва) /
Sergey N. Nakonechnikov, MD, PhD (Moscow)

Сергей Владимирович Недогода – д-р мед. наук, проф. (Волгоград) /
Prof. Sergey B. Nedogoda, MD, PhD (Volgograd)

Давид Васильевич Небиеридзе – д-р мед. наук, проф (Москва) /
Prof. David V. Nebieridze, MD, PhD (Moscow)

Валерий Иванович Подзолков – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Valery I. Podzolkov, MD, PhD (Moscow)

Вероника Игоревна Скворцова – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН (Москва) / Prof. Veronika I. Skvortsova, MD, PhD,
Associated Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Новелла Михайловна Чихладзе – д-р мед. наук (Москва) /
Novella M. Chikhladze, MD, PhD (Moscow)

Светлана Анатольевна Шальнова – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Svetlana A. Shalnova, MD, PhD (Moscow)

Марина Владимировна Шестакова (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН (Москва) / Prof. Marina V. Shestakova, MD, PhD,
Associated Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Джузеппе Манчиа / Giuseppe Mancina (Professor of Medicine,
Head of the Division of Internal Medicine of the University
of Milan-Bicocca at the S. Gerardo Hospital, Milan, Italy)

Салим Юсуф / Salim Yusuf (Professor of Medicine, Director,
Population Health Research Institute, Hamilton, Canada)

Редакционный совет

Р.С. Карпов (Томск)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

О.А. Кисляк (Москва)

А.Н. Рогоза (Москва)

М.В. Леонова (Москва)

Г.И. Симонова (Новосибирск)

А.Ю. Литвин (Москва)

Ю.М. Сиренко (Киев)

Т.В. Мартынюк (Москва)

В.В. Скибицкий (Краснодар)

В.А. Невзорова (Владивосток)

С.Н. Терещенко (Москва)

Ю.П. Никитин (Новосибирск)

А.В. Туев (Пермь)

М.Ю. Огарков (Кемерово)

Т.В. Тюрина

Е.В. Ощепкова (Москва)

(Ленинградская область)

Н.Б. Перепеч (Санкт-Петербург)

И.И. Чукаева (Москва)

Т.А. Петричко (Хабаровск)

С.С. Якушин (Рязань)

Содержание

КАРДИОЛОГИЯ

Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии: взгляд через призму клинических рекомендаций 2013 года. А.В.Родионов	5
Торасемид: дополнительные преимущества применения при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе О.Н.Ткачева, Н.К.Рунихина, Н.В.Шарашкина	9
Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. Т.Е.Морозова	13
Факторы, влияющие на приверженность к модификации образа жизни в организованной популяции Т.С.Алексеева, М.Ю.Огарков, А.Е.Скрипченко, М.Ю.Янкин	19
Место индапамида ретард в лечении пациентов с дисфункцией левого желудочка с сохраненной систолической функцией на фоне артериальной гипертензии. С.Н.Терещенко, И.В.Жиров	23

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Влияние антагонистов рецепторов ангиотензина II на гипертрофию миокарда левого желудочка, сосудистую эластичность, показатели липидного и углеводного обмена при метаболическом синдроме С.В.Недогода, А.С.Саласюк, Т.А.Чалыби, И.Н.Барыкина, Д.А.Почепцов, А.А.Ледяева, В.В.Цома, Е.В.Чумачек	27
Возможности агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в лечении больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями: окончательные результаты исследования MERSY. Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова	34
Дополнительные возможности антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме. О.А.Кисляк, М.В.Похильченко	41
Субклиническое поражение сосудов у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением: фокус на артериальную жесткость М.А.Дружиллов, В.В.Отмахов, Ю.Е.Бетелева, В.А.Корнева, Т.Ю.Кузнецова	46
Эффективность ирбесартана при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. О.Д.Остроумова, А.А.Зыкова, Т.А.Полосова, О.В.Бондарец	53

КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Легочная артериальная гипертензия: на пути от рациональной диагностики к выбору эффективной лекарственной терапии И.Е.Чазова, Т.В.Мартынюк	57
Нужна ли спирометрия при сердечно-сосудистых заболеваниях? Б.М.Назаров, К.А.Зыков, Л.Г.Ратова, О.Ю.Агапова, Ю.А.Долгушева, И.Е.Чазова	69

ОБЗОРЫ

Современная филогенетическая теория патологии, патогенез эссенциальной артериальной гипертензии и единый алгоритм поражения органов-мишеней. В.Н.Титов	75
--	----

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Мнение экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: значение фиксированных комбинаций в улучшении контроля артериального давления	83
---	----

Contents

CARDIOLOGY

Combined pharmacotherapy for arterial hypertension: a view through the 2013 clinical practice guidelines. A.V.Rodionov	5
Torsemide: additional benefits for postmenopausal women with arterial hypertension. O.N.Tkacheva, N.K.Runikhina, N.V.Sharashkina	9
Sartans in the treatment of high-risk hypertension: the abilities of candesartan. T.E.Morozova	13
Factors influencing compliance with lifestyle modification in an organized population. T.S.Alekseyeva, M.Yu.Ogarkov, A.E.Skripchenko, M.Yu.Yankin	19
The place of indapamide retard in the treatment of patients with left ventricular dysfunction and preserved systolic function in the presence of arterial hypertension. S.N.Tereshchenko, I.V.Zhirov	23

METABOLIC DISTURBANCES

Effect of angiotensin II receptor antagonists on left ventricular hypertrophy, vascular elasticity, and lipid and carbohydrate metabolic parameters in metabolic syndrome. S.V.Nedogoda, A.S.Salasyuk, T.A.Chalyabi, I.N.Barykina, D.A.Pochepstov, A.A.Ledyeva, V.V.Tsoma, E.V.Chumachek	27
Use of diuretics in hypertensive patients with metabolic disturbances. Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova	34
Additional possibilities of antihypertensive therapy for metabolic syndrome. O.A.Kislyak, M.V.Pokhilchenko	41
Subclinical vessel lesion in normotensive patients with abdominal obesity: focus on arterial stiffness M.A.Druzhilov, V.V.Otmakhov, Yu.E.Beteleva, V.A.Korneva, T.Yu.Kuznetsova	46
Efficacy of irbesartan in arterial hypertension and metabolic syndrome. O.D.Ostroumova, A.A.Zykova, T.A.Polosova, O.V.Bondarets	53

CARDIOPULMONOLOGY

Pulmonary hypertension: on the way from rational diagnosis to the choice of effective drug therapy. I.E.Chazova, T.V.Martynyuk	57
Do spirometry for patients with cardiovascular diseases? B.M.Nazarov, K.A.Zykov, L.G.Ratova, O.Yu.Agapova, Yu.A.Dolgusheva, I.E.Chazova	69

REVIEWS

A modern phylogenetic theory of pathology, pathogenesis of essential arterial hypertension and universal algorithm of damage to the target organs V.N.Titov	75
--	----

INFORMATION LETTER

Opinion of the experts of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension: The significance of fixed-dose combinations in improving blood pressure control	83
---	----

Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии: взгляд через призму клинических рекомендаций 2013 года

А.В.Родионов

Кафедра факультетской терапии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Резюме

В статье рассматриваются основные изменения в подходах к лечению артериальной гипертензии с позиции клинических рекомендаций по данному заболеванию Европейского общества кардиологов/Европейского общества артериальной гипертензии 2013 г. Основное внимание уделено дифференцированному подходу к комбинированной фармакотерапии, в том числе с применением фиксированной комбинации лерканидипина и эналаприла.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, фиксированная комбинация, лерканидипин, эналаприл.

Combined pharmacotherapy for arterial hypertension: a view through the 2013 clinical practice guidelines

AV.Rodionov

Summary

The paper considers major changes in approaches to treating arterial hypertension in the context of the 2013 clinical guidelines on hypertension of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension. Prominence is given to a differentiated approach to combined pharmacotherapy, including the use of a fixed-dose lercanidipine/enalapril combination.

Key words: arterial hypertension, treatment, fixed-dose combination, lercanidipine, enalapril.

Сведения об авторе

Родионов Антон Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

С момента выхода предыдущего пересмотра клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов по артериальной гипертензии (АГ) [1] прошло 6 лет. За это время опубликованы результаты нескольких весьма значимых клинических исследований, получены данные post-hoc-анализа более ранних исследований, разработаны принципиально новые методы лечения. Некоторые измененные позиции, касающиеся целевого артериального давления (АД), фармакотерапии пожилых лиц, роли β-адреноблокаторов (БАБ) в лечении АГ и других нашли свое отражение в пересмотре рекомендаций Европейского общества по артериальной гипертензии 2009 г. (Reappraisal of European guidelines on hypertension management, 2009) [2], однако этот документ не получил широкого распространения среди практикующих врачей.

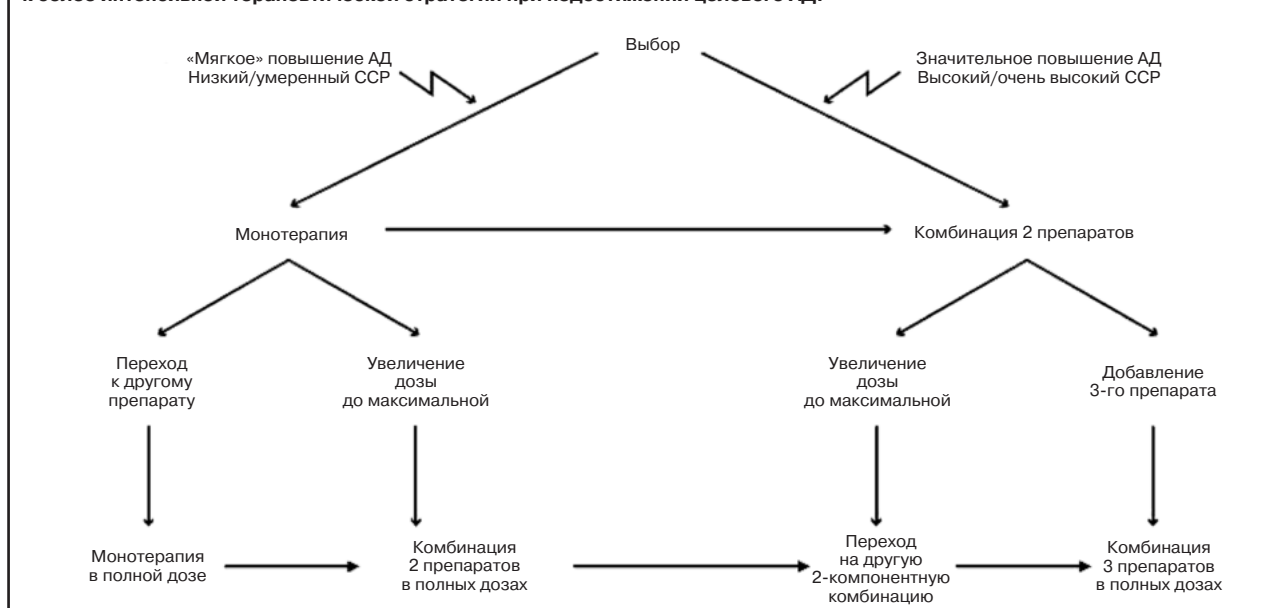
В клинических рекомендациях 2013 г. авторы выделяют 18 позиций, которые подверглись пересмотру, сре-

ди них для практикующего врача большое значение имеют увеличение роли домашнего мониторинга АД, повышение целевого АД в группах высокого риска, выбор фармакотерапии для пациентов старческого возраста, а также новый алгоритм достижения целевого АД и схемы рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов [3].

Новый алгоритм подбора терапии представлен на рис. 1.

Уже в рекомендациях Европейского общества кардиологов/Европейского общества артериальной гипертензии 2007 г. подчеркивается, что независимо от класса препарата монотерапия эффективна лишь у небольшой части пациентов, большинство больных нуждаются в комбинированной фармакотерапии. Таким образом, вопрос заключается не в том, нужна ли комбинированная терапия, а в том, в каких случаях можно начать с монотерапии, прежде чем назначить комбинированное лечение

Рис. 1. Стратегии монотерапии или комбинированной терапии для достижения целевого АД. Переход от менее интенсивной к более интенсивной терапевтической стратегии при недостижении целевого АД.



Примечание. ССР – сердечно-сосудистый риск.

[1]. Современный алгоритм терапии оставляет возможность лечения одним препаратом только больным АГ 1-й степени (менее 160/100 мм рт. ст.) из группы низкого и умеренного риска. При неэффективности монотерапии одной группы авторы предлагают либо замену на монопрепарат другой группы, либо назначение комбинированной терапии [3]. Стратегия последовательной замены монопрепаратов, которая зачастую реализуется врачами первичного звена, не лишена недостатков. Как известно, представители всех классов антигипертензивных препаратов в эквивалентных дозировках обладают примерно равной эффективностью [4], поэтому неоднократные попытки лечения АГ одним действующим веществом зачастую обречены на неудачу, а следовательно, снижается уверенность пациента в успешности лечения. Более того, в метаанализе более 40 исследований показано, что комбинация 2 препаратов любых 2 классов чаще приводит к нормализации АД, нежели увеличение дозы 1 препарата до максимальной [5].

Исследования последних лет все чаще посвящены не столько изучению эффективности монотерапии, сколько влиянию комбинаций антигипертензивных препаратов на прогноз у больных АГ. Среди них следует отметить исследования ADVANCE, в котором комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и тиазидного диуретика сравнивали с плацебо (на фоне базовой терапии) [6]; FEVER, в котором сравнивали комбинацию антагониста кальция и диуретика с монотерапией диуретиком (плюс плацебо) [7], а также ACCOMPLISH [8].

Исследование ACCOMPLISH представляет наибольший интерес, так как в нем впервые сравнивали две фиксированные комбинации ИАПФ (беназеприл) с антагонистом кальция (амлодипин) или диуретиком (гидрохлоротиазид) в отношении влияния на частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность. Работа была прекращена досрочно, поскольку в группе, получавшей комбинацию беназеприла и гидрохлоротиазида, отмечено 20% снижение сердечно-сосудистого риска при одинаковом снижении АД. Кроме того, комбинация ИАПФ и антагониста кальция достоверно уменьшала прогрессирование хронической болезни почек и снижала сердечно-сосудистую и общую смертность у больных высоким риском [8].

На рис. 2 представлена схема рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов [3].

Помимо уже хорошо известных и обоснованных комбинаций блокатора ренин-ангиотензиновой системы – РАС (ИАПФ или блокатор рецепторов к ангиотензину – БРА) с антагонистом кальция или тиазидным диуретиком, обращает на себя внимание выделение в качестве допустимой комбинации БАБ с диуретиком, которую ранее считали нецелесообразной [9]. Это связано с появлением новых БАБ (небиволол, целипролол, карведилол), которые существенно отличаются по своим метаболическим характеристикам от предшественников. Впрочем авторы рекомендаций подчеркивают, что для пациентов с метаболическим синдромом комбинация БАБ с диуретиком по-прежнему не рекомендуется [3].

Традиционно используемые комбинации БАБ с дигидропиридиновыми антагонистами кальция или блокаторами РАС не рассматриваются рекомендациями в качестве рациональных, так как отсутствуют данные крупных исследований об их влиянии на прогноз. В то же время в реальной клинической практике они вполне допустимы.

Важным аспектом комбинированной фармакотерапии является нецелесообразность комбинации двух блокаторов РАС в любых сочетаниях. Это относится как к комбинации ИАПФ с БРА, так и сочетанию любого из них с блокатором ренина алискиреном. Доказательная база основывается на результатах исследований ONTARGET [10] и ALTITUDE [11]: в первом сочетании рамиприла с телмисартаном увеличивало частоту случаев гипотонии и почечной недостаточности [10], во втором комбинация алискирена с любым блокатором РАС увеличивала

частоту инсультов и новых случаев почечной недостаточности [11].

Очевидно, что гипотензивное действие лекарственных препаратов, а следовательно, и прогноз тесно связаны с приверженностью терапии (комплаентностью). Известно, что чем больше таблеток в сутки приходится принимать больному, тем чаще кратность приема препаратов, тем меньше вероятность, что пациент будет тщательно придерживаться рекомендаций врача [12, 13]. Одна из позиций рекомендаций заключается в приоритетности назначения фиксированных комбинаций лекарственных препаратов в тех случаях, когда это возможно в существующей клинической ситуации [3].

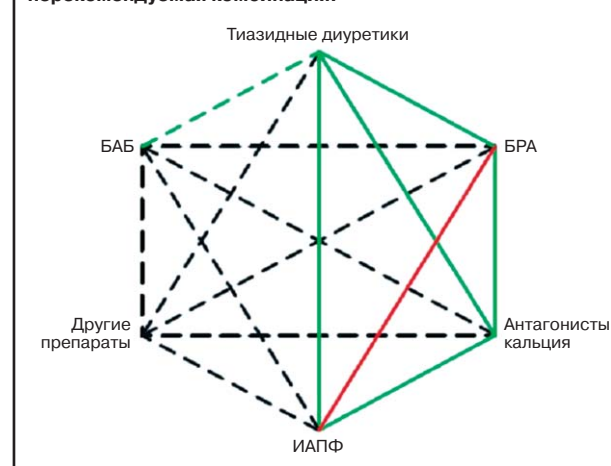
В большинстве случаев краеугольным камнем 2–3-компонентной фармакотерапии становятся препараты из группы антагонистов кальция. Они не только рационально комбинируются с любыми группами препаратов, но и обеспечивают достоверное улучшение прогноза.

Лерканидипин – это дигидропиридиновый антагонист кальция III поколения, который действует преимущественно на кальциевые каналы L-типа. Его антигипертензивное действие развивается преимущественно за счет периферической вазодилатации [14]. Препарат обладает высокой липофильностью, медленным началом действия и большей продолжительностью действия по сравнению с другими дигидропиридиновыми производными [15]. В отличие от классических антагонистов кальция лерканидипин значительно реже вызывает периферический отек, рефлекторную тахикардию и другие побочные эффекты, присущие этому подклассу препаратов [16]. Эффективность лерканидипина подтверждена как в когортных, так и в сравнительных исследованиях (ELYPSE и LAURA) с другими антагонистами кальция [17, 18].

Что касается комбинированной терапии, то наибольшая доказательная база существует для сочетания лерканидипина с ИАПФ эналаприлом.

В ряде клинических исследований показано, что фиксированная комбинация лерканидипина и эналаприла обладает лучшей эффективностью и переносимостью, чем каждый из монопрепаратов в отдельности [19–23]. В частности, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показано, что снижение АД у пациентов, получавших комбинацию лерканидипин/эналаприл, было более выраженным, нежели у больных, получавших монотерапию каждым из препаратов. Доля пациентов, достигших целевого АД в группе комбинированной терапии, составила 45%, в группах монотерапии лерканидипином и эналаприлом – 18 и 19% соответственно. Кроме того, лерканидипин был не менее

Рис. 2. Возможные комбинации антигипертензивных препаратов разных классов: зеленые линии – предпочтительные комбинации, зеленая пунктирная линия – возможная комбинация (с некоторыми ограничениями), черные пунктирные линии – возможные, но недостаточно изученные комбинации, красная линия – нерекондуемая комбинация.



эффективен, чем гидрохлоротиазид, в качестве дополнительной терапии у больных сахарным диабетом, не отвечавших на монотерапию эналаприлом [19].

В крупном когортном проспективном исследовании, включавшем 8440 пациентов с АГ, оценивали антигипертензивную эффективность фиксированных комбинаций эналаприла 10 и 20 мг и лерканидипина 10 мг в повседневной практике.

Динамика систолического/диастолического АД составила -28,4/-13,5 мм рт. ст., при этом у 80% пациентов достигнуто целевое АД. Около 80% врачей оценивали эффективность препарата как хорошую и очень хорошую, при этом 97% пациентов оценили безопасность так же. Важно отметить, что побочные эффекты были зафиксированы лишь у 2% пациентов [24].

В проспективном открытом многоцентровом исследовании J.Scholze и соавт. показано, что фиксированная комбинация эналаприла 20 мг и лерканидипина 10 мг у 622 больных АГ снижала офисное АД в среднем на -29,2/-14,2 мм рт. ст. По данным суточного мониторинга АД отмечено достоверное снижение индекса вариабельности АД за 24 ч ($14,2 \pm 4,2$ по сравнению с $16,3 \pm 4,0$; $p < 0,001$) и в ночное время ($13,7 \pm 4,9$ по сравнению с $15,2 \pm 4,4$; $p = 0,022$). Распространенность микроальбуминурии уменьшалась с 14,6 до 6,5% ($p < 0,001$). Частота побочных эффектов в исследовании не превышала 3,4% [25].

В исследовании A.Cicco и соавт. приведены данные о влиянии комбинации лерканидипина с антигипертензивными препаратами из других классов (БАБ, диуретики, ИАПФ, БРА) на разные метаболические показатели. Показано, что добавление ИАПФ или БРА к 10–20 мг лерканидипина приводит к достоверному снижению гликемии натощак, а также уровня триглицеридов [26].

Наконец, важным аспектом антигипертензивной терапии является нефропротекция. На сегодняшний день накоплено множество данных об антипротеинурическом и антиальбуминурическом действии дигидропиридиновых антагонистов кальция в сравнительных исследованиях с ИАПФ и БРА. Обобщенные результаты этих исследований свидетельствуют не в пользу антагонистов кальция, поскольку блокаторы РАС обладают более выраженным антипротеинурическим действием [27]. Влияние антагонистов кальция на почечные сосуды заключается в преимущественном расширении афферентных артериол при небольшом действии на эфферентные артериолы [28]. Этот эффект противоположен тому, что наблюдается при использовании ИАПФ и БРА, которые преимущественно расширяют эфферентные артериолы, уменьшают клубочковую гипертензию и за счет этого осуществляют нефропротекцию. Таким образом, можно сделать вывод, что если депрессорное действие антагонистов кальция приводит к уменьшению клубочковой гипертензии и обуславливает нефропротекцию, то преимущественное действие этих препаратов на прегломерулярные сосуды может вызывать клубочковую гипертензию и быть причиной прогрессирования нефропатии [29]. В клинических исследованиях показано, что амлодипин и нифедипин практически не влияют на альбуминурию [30, 31], а фелодипин может даже ее увеличивать [32].

Последние исследования позволяют предполагать, что новое поколение антагонистов кальция, которые расширяют как афферентные, так и эфферентные артериолы клубочков, могут обладать нефропротективным действием [27].

Так, в исследовании DIAL изучали эффективность лерканидипина (10–20 мг/сут) по сравнению с рамиприлом (5–10 мг/сут) в отношении скорости экскреции альбумина и АД у больных с мягкой и умеренной АГ, сахарным диабетом типа 2 и персистирующей микроальбуминурией. Показано, что антиальбуминурическое действие лерканидипина было сопоставимо с эффектом рамиприла: через 9–12 мес наблюдения снижение скорости экскреции альбумина составило $17,4 \pm 6,5$ мкг/мин ($p < 0,05$) и $19,7 \pm 5,5$ мкг/мин ($p < 0,05$) в группах лерканидипина и

рамирила соответственно, без существенных различий между группами [32].

В исследовании N.Robles и соавт. показано, что у больных с нефропатией разного генеза (протеинурия более 500 мг/сут) добавление лерканидипина поверх продолжающейся терапии эналаприлом позволяет дополнительно уменьшить протеинурию на 23% в течение 1-го месяца, 37% – в течение 3 мес, 33% – через 6 мес [28].

Таким образом, с позиции клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов 2013 г. большинству пациентов для достижения целевого АД необходима комбинированная антигипертензивная терапия. Комбинация антагониста кальция и ИАПФ (Корипрен®, RECORDATI) обеспечивает не только адекватное гипотензивное действие, но и максимальную органопротекцию, в том числе нефропротекцию. Применение фиксированных комбинаций позволяет улучшить приверженность лечению, а следовательно, и улучшить прогноз у пациентов с АГ.

Литература

- Mancia G, de Backer G, Dominiczak A et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25 (9): 1751–62.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27 (11): 2121–58.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J*. Doi:10.1093/eurheartj/ehf151 (in press).
- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Single drug therapy for hypertension in men. a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328: 9–14.
- Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122 (3): 290–300.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9590): 829–40.
- Liu L, Zhang Y, Liu G et al. FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23 (12): 2157–72.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2417–28.
- Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24 (1): 3–10.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358 (15): 1547–59.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367 (23): 2204–13.
- Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012.
- Gupta AK, Arsbad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55 (2): 399–407.
- Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003; 63: 2449–72.
- Meredith PA. Lercanidipine: a novel lipophilic dihydropyridine calcium antagonist with long duration of action and high vascular selectivity. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8: 1043–62.
- Epstein M. Lercanidipine: a novel dihydropyridine calcium-channel blocker. *Heart Dis* 2001; 3: 398–407.
- Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. *Blood Press* 2002; 11: 95–100.
- Barrios V, Escobar C, Navarro A et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1364–70.
- Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 185–92.
- Puig JG, Calvo C, Luurila O et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 917–24.
- Menne J, Haller H. Fixed-dose lercanidipine/enalapril for hypertension. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44 (4): 261–70.
- Borghesi C, Cicero AF. Rationale for the use of a fixed-dose combination in the management of hypertension: efficacy and tolerability of lercanidipine/enalapril. *Clin Drug Investig* 2010; 30 (12): 843–54.
- Tocci G, Palano F, Paganmone E et al. Fixed-combination therapies in hypertension management: focus on enalapril/lercanidipine. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7 (2): 115–23.
- Rump LC. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine-enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 2010; 60 (3): 124–30.
- Scholze J, Bramlage P, Trenkwalder P, Kreutz R. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of lercanidipine and enalapril in daily practice. A comparison of office, self-measured and ambulatory blood pressure. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12 (18): 2771–9.
- Cicero AF, Gerocarni B, Rosticci M, Borghi C. Blood pressure and metabolic effect of a combination of lercanidipine with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 113–7.
- Robles NR. Calcium antagonists and renal failure: new properties for new generations. *Med Hypotheses Res* 2006; 3 (2): 709–25.
- Carmine PK, Navar LG. Disparate effects of Ca channel blockers on afferent and efferent arteriolar responses to ANG II. *Am J Physiol* 1989; 256: F1015–F1020.
- Dworkin LD. Effects of calcium channel blockers on glomerular injury on experimental glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: S21–S27.
- Praga M, Fernandez Andrade C, Luño J et al. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1806–13.
- Crepaldi G, Carta O, Deferrari G et al. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 104–10.
- Herlitz H, Harris K, Risler T et al. The effect of an ACE inhibitor and a calcium antagonist in the progression of renal disease: The Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2158–65.
- Dalla Vestra M et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL Study (Diabetes, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259–66.
- Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG et al. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail* 2010; 32: 192–7.

— * —

Торасемид: дополнительные преимущества применения при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе

О.Н.Ткачева¹, Н.К.Рунихина², Н.В.Шарашкина²

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

²ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава РФ, Москва

Резюме

Эффективный и безопасный петлевой диуретик торасемид в отличие от других петлевых диуретиков имеет дополнительные эффекты, связанные с одновременной блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Торасемид используется у больных артериальной гипертензией как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами. В низких дозах торасемид оказывает длительное антигипертензивное действие, незначительно влияя на содержание калия в крови и показатели пуринового, углеводного и липидного метаболизма. Благодаря этому он может использоваться для длительного лечения артериальной гипертензии. Торасемид особенно эффективен у женщин в период постменопаузы, так как у этих женщин чаще формируется низкорениновая объемозависимая артериальная гипертензия. Таким образом, торасемид может быть использован для длительной антигипертензивной терапии у женщин в постменопаузе.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, торасемид, тиазидные диуретики, женщины, постменопауза.

Torsemide: additional benefits for postmenopausal women with arterial hypertension

O.N.Tkacheva, N.K.Runikhina, N.V.Sharashkina

Summary

Effective and safe diuretic torasemide has additional effects of renin-angiotensin-aldosterone system blockage. Torasemide can be used as monotherapy or combined with other antihypertensives. In low doses torasemide produces pronounced antihypertensive effect without augmentation of excretion of potassium and water with urine. Long-term administration of torasemide was not associated with significant effects on lipid, purine, carbohydrate, or electrolyte metabolism parameters. Torasemide particularly effective in postmenopausal women, as these women are more likely formed low-renin hypertension. Therefore, torasemide can be used more widely in modern clinical practice.

Key words: arterial hypertension, torasemide, thiazide diuretics, women, postmenopause.

Сведения об авторах

Ткачева Ольга Николаевна – д-р. мед. наук, проф., первый заместитель директора по научной и лечебной работе

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ

Рунихина Надежда Константиновна – д-р. мед. наук, проф., руководитель терапевтического отделения ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава РФ

Шарашкина Наталья Викторовна – канд. мед. наук, врач терапевтического отделения ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава РФ

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у женщин с наступлением менопаузы стремительно возрастает, сопровождается метаболическими нарушениями и увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимым с таковым у мужчин [1].

Особенности регулирования сердечно-сосудистой системы у женщин в период пери- и постменопаузы

Механизмы, в результате которых половые гормоны участвуют в регуляции сердечно-сосудистой системы, продолжают изучаться в экспериментальных и клинических работах. Особый интерес вызывают локальные гормональные системы, изменение активности которых оказывает влияние на реализацию действия эстрогенов на уровне органов-мишеней, в том числе в сосудистой стенке и почках. В многочисленных исследованиях продемонстрированы ключевые аспекты дифференцированного взаимодействия между половыми гормонами и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), определяющие гендерные особенности влияния на уровень артериального давления (АД) и состояние сердечно-сосудистой системы, которые могли бы объяснить различия в развитии и прогрессировании АГ и сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин.

Как известно, РААС рассматривается как одна из ведущих систем в регуляции уровня АД и водно-электролитного гомеостаза [2]. Важная роль отводится тканевой, или локальной, РААС в таких органах, как мозг, сердце, сосуды и почки. При этом гендерные различия обнаружены в активности внутрипочечной РААС, они имеют более высокие уровни ангиотензина (АТ), ренина и альдостерона у тучных женщин в сравнении с мужчинами при равных показателях РААС в кровеносном русле [3].

Одним из наиболее важных этиологических факторов увеличения уровня АД у женщин в пери- и постменопаузе является повышенная чувствительность к соли [4]. Изменение активности половых гормонов у женщин данной возрастной группы ассоциируется с развитием зависимости от уровня поступления соли и регуляции электролитов. I.Schulman и соавт. (2006 г.) провели проспективное продольное исследование чувствительности к соли у женщин в возрасте 45–52 лет с сохраненной функцией яичников, у которых были запланированы гистерэктомии и двусторонние овариэктомии из-за неопухольных гинекологических заболеваний. Используя острый тест солевой нагрузки до и через 4 мес после операции, они обнаружили, что после хирургической менопаузы значительное число пациенток, устойчивых к соли, становились солечувствительными [5]. С учетом этих и других клинических и экспериментальных данных о роли солечувствительности и натрийзависимой АГ у пациентов с заболеванием почек, сахарным диабетом, ожирением можно предположить, что дефицит эстрогенов повышает чувствительность к соли, способствуя дисбалансу эффектов оксида азота и АТ II [6].

Гипотеза о возможном влиянии половых гормонов – андрогенов и эстрогенов – на прогрессирование хронической почечной недостаточности была протестирована в экспериментальных и клинических исследованиях, изучалось, в частности, прямое и косвенное влияние гормонов на активность РААС, выработку оксида азота, свободных радикалов кислорода, цитокинов, фактора роста и синтез коллагена системы эндотелина. Одним из основных патогенетических механизмов, определяющих прогноз при заболеваниях почек, является механизм регулирования фиброза. Эстроген (17β-эстрадиол) уменьшает синтез коллагена опосредованно путем ингибирования трансформирующего фактора роста β и влияния на регуляцию протеолитических

ферментов, что приводит к замедлению фиброза почек. В случае овариоэктомии (при отсутствии эстрадиола) или экзогенном введении тестостерона отмечалось повреждение подоцитов и прогрессирование фиброза почки [7].

На протяжении многих лет исследования были сосредоточены на изучении влияния эстрогенов на регулирование АД, отмечались их вазодилатирующая способность и защитный потенциал в развитии атеросклероза. Вместе с тем эстрогены участвуют в регулировании синтеза альдостерона через активацию синтеза ангиотензиногена, что приводит к задержке жидкости в организме и повышению АД. Роль прогестерона недооценивалась, несмотря на убедительные доказательства его антиминералокортикоидного, антиальдостеронового действия. Уменьшение синтеза прогестерона в период перименопаузы, вероятно, сопряжено с увеличением распространенности у женщин данного возраста чувствительности к соли и негативным влиянием на уровень АД. Уменьшение активности прогестерона у женщин в перименопаузе приводит также к увеличению висцерального жира, что ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска [8].

Альдостерон как патогенетический фактор сердечно-сосудистых заболеваний

Роль альдостерона в развитии АГ продемонстрирована Фремингемским исследованием, в ходе которого было отмечено, что уровень альдостерона в плазме крови у нормотензивных пациентов может быть предиктором развития АГ [9].

Альдостерон является минералокортикоидом, синтезируется не только в коре надпочечников, но и в сосудистой стенке, вызывает значительные патофизиологические эффекты в сосудах мозга, сердца, почек [10].

Кроме классических эффектов альдостерона на конкретные рецепторы минералокортикоидов в эпителиальных клетках, регулирующих транспорт натрия, калия и воды, есть ряд дополнительных эффектов альдостерона на уровне эндотелиальных клеток, миокарда и головного мозга, которые также влияют на АД и насосную функцию миокарда. В дополнение к его влиянию на объем плазмы альдостерон приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и эндотелиальной дисфункции, участвует таким образом в патогенезе АГ и развитии сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом альдостерон также был определен как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений [12].

Клинические и экспериментальные исследования у пациентов с первичным альдостеронизмом показывают, что избыток альдостерона ассоциируется с большей массой миокарда, его фиброзом и ремоделированием при сравнении с пациентами с эссенциальной АГ при одинаковых уровнях АД [13].

Связь между уровнем альдостерона и АГ более многогранная, чем предполагалось ранее. Очевидно, что становление и прогрессирование АГ и ее осложнений может быть инициировано и поддержано альдостероном не только у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом [14].

Альдостерон участвует в преобразовании проколлагеновой молекулы в миокарде. В эндоплазматическом ретикулуме фибробластов синтезируются молекулы проколлагена. Затем они секретируются в интерстициальное пространство, где от них под влиянием проколлагеновых N и C-протеиназ отщепляются концевые пропептидные участки. В результате чего образуются волокна коллагена (в миокарде обнаруживаются коллаген I и III типов). Активность проколлагеновых N и C-протеиназ ускоряется под влиянием белков РСРЕ-1 и 2. Альдостерон, как известно из экспериментальных работ, повышает активность РСРЕ-1, тем самым потенцирует синтез коллагена [15].

Увеличение количества коллагеновых волокон способствует патологическому ремоделированию экстрацеллю-

лярного матрикса и увеличению жесткости миокарда и нарушению его функции, результатом чего являются ухудшение диастолической и систолической функции миокарда, появление аритмогенного субстрата для развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти.

Избыток альдостерона приводит к увеличению окислительного стресса в сердечно-сосудистой ткани, нарушению метаболизма инсулина в скелетных мышцах [16, 17]. Повышение уровня альдостерона наблюдается также у лиц с ожирением и коррелирует с уровнем АД и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности [18]. Жировая ткань приводит к увеличению секреции нескольких цитокинов, ответственных за резистентность к инсулину, таких как фактор некроза опухоли α и интерлейкин-6, которые стимулируют секрецию альдостерона [19].

Независимо от гипертензивного эффекта альдостерон обладает провоспалительным действием на сосудистую стенку и вызывает фиброз в сердце, сосудах и почках. Блокада рецепторов альдостерона препятствует фиброзу миокарда, ремоделированию желудочков сердца и приводит к улучшению выживаемости пациентов с дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью [20].

Торасемид: доказанное действие и перспективы применения

Нормализация повышенного АД у пациентов с АГ связана с уменьшением степени поражения органов-мишеней и в конечном итоге – со снижением развития сердечно-сосудистых заболеваемости и смертности. Эндотелиальная дисфункция предшествует развитию АГ и, как было продемонстрировано в ряде исследований, является маркером возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациенток с АГ в постменопаузе [21]. Активация РААС ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности, и антигипертензивная терапия, направленная на ее блокирование, призвана благоприятно влиять на сосудистую стенку у пациентов с АГ при переменных данных риска сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Девиации сердечно-сосудистого прогноза определяются различиями действия препаратов. В исследовании R.Rossi (2011 г.) изучалось влияние антигипертензивной терапии на эндотелиальную функцию при АГ у женщин в период постменопаузы. Только у одной пациентки из пяти, несмотря на достижение целевого уровня АД, улучшались показатели эндотелийзависимой вазодилатации при наиболее распространенных схемах лечения с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов АТ II. Единственным классом препаратов, которые четко продемонстрировали способность значительно улучшить функцию эндотелия при АГ у женщин в период постменопаузы, были блокаторы рецепторов альдостерона [23].

В клинических исследованиях убедительно доказано, что лечение антагонистами рецепторов минералокортикоидов улучшает эндотелиальный ответ и у пациентов с АГ, дисфункцией или гипертрофией левого желудочка сердца, способствует уменьшению сердечно-сосудистых осложнений [24, 25].

В связи с тем что у женщин чаще присутствует низкорениновая объемзависимая АГ, для которой характерна задержка натрия и воды, традиционными назначениями в этой клинической ситуации становятся тиазидные диуретики. Однако увеличение экскреции натрия с мочой при длительном применении тиазидных диуретиков приводит к стимуляции РААС. Кроме того, длительное применение тиазидных диуретиков ассоциируется с неблагоприятными метаболическими изменениями на уровне липидного, углеводного и электролитного обмена [26]. Петлевые диуретики при АГ, как правило, используются при гипертонических кризах либо тяжелой хронической почечной недостаточности.

Торасемид – петлевой диуретик длительного действия из класса сульфаниламинопиридинов, в субдиуретических дозах (2,5–5 мг) обладает антигипертензивными свойствами

ми и является при этом одним из самых метаболически безопасных диуретиков.

Антигипертензивный эффект торасемида объясняется его антиальдостероновыми свойствами: блокадой АТ II-индуцированной продукции альдостерона и уменьшением связывания альдостерона в тубулярных клетках почек. Известно, что на фоне приема торасемида уменьшается активность РААС, а также чувствительность рецепторов к АТ II 1-го типа. Известно также, что торасемид ингибирует образование тромбоксана А₂ и увеличивает высвобождение простаглицлина сосудистой стенкой [27].

Торасемид положительно влияет на эндотелий сосудов, описан его кардиопротективный эффект. Комбинированная терапия торасемид/эналаприл в сравнении с комбинацией гидрохлоротиазид/эналаприл приводила к более существенному улучшению показателей диастолической функции левого желудочка, вероятно, в результате антиальдостеронового и антифиброзного действия [28].

Торасемид в сравнении с фуросемидом имеет более длительный период полураспада, более длительное действие и высокую биодоступность. Антиальдостероновый механизм и влияние на эндотелий обеспечивают длительный гипотензивный эффект при применении низких доз торасемида. Клинические исследования демонстрируют способность торасемида улучшать функцию левого желудочка, повышать толерантность к физической нагрузке, улучшать качество жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [29]. При ХСН торасемид в сравнении с фуросемидом значительно сократил количество рецидивов сердечной недостаточности, связанных с этим повторных госпитализаций и снизил смертность пациентов от всех причин [30]. Торасемид улучшает структурные и функциональные показатели сердца, по данным сцинтиграфии миокарда, после 6 мес применения у пациентов с ХСН, уменьшает активность симпатической нервной системы и препятствует ремоделированию левого желудочка сердца [31].

Торасемид обладает высокой натрийдиуретической активностью, обеспечивает более постоянный диурез и лучшую переносимость. Концентрация калия в сыворотке крови на терапии торасемидом остается на более высоком уровне, чем при приеме фуросемида и других диуретиков, потребность в препаратах калия при длительном лечении составила всего 3% в группе торасемида и 30% у пациентов, получавших фуросемид и другие диуретики [32].

Незначительное влияние торасемида на уровень калия и магния объясняется тем, что этот препарат блокирует эффекты альдостерона и, соответственно, в меньшей степени усиливает экскрецию калия [28].

Мы имеем собственный многолетний опыт применения торасемида (Диувера), что позволяет аргументированно судить об эффективности и метаболической безопасности данного препарата в разных группах пациентов. В рамках сравнительного исследования клинической эффективности и безопасности комбинации торасемида – Диувера (2,5–5,0 мг/сут) с эналаприлом (5,0–10,0 мг/сут) и гипотиазида (12,5–25,0 мг/сут) с эналаприлом (5,0–10,0 мг/сут) у женщин с гипертонической болезнью в период постменопаузы (52 пациентки в возрасте от 48 до 62 лет) мы изучали влияние длительной антигипертензивной терапии на показатели уровня АД, липидного, углеводного и электролитного обменов, а также оценивали динамику эндотелийзависимой вазодилатации.

АД при включении в исследование в обеих группах было сопоставимо и составило: в 1-й группе – 152,9±6,1/94,4±3,6 мм рт. ст., во 2-й – 151,4±5,6/94,4±3,6 мм рт. ст. На фоне комбинированной антигипертензивной терапии в обеих группах произошло статистически значимое снижение показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в дневное и ночное время уже через 2 нед терапии. К окончанию исследования (через 24 нед) средний уровень САД и ДАД составил 131,9±6,6/74,0±4,4 и 130,8±3,6/73,4±2,1 мм рт. ст. соответственно. В обеих группах снижение САД и ДАД было сходным и составило 22% в

1-й группе и 14% – во 2-й. В конце исследования целевых значений АД на фоне двухкомпонентной комбинированной терапии достигли большинство пациентов в обеих группах (21 и 24 женщины соответственно).

Важным подтвержденным нами эффектом представляется установленное в ходе наблюдения улучшение функции эндотелия. Исходно эндотелийзависимая вазодилатация у больных АГ была снижена и составляла 10,4 и 11,5% в 1 и 2-й группе. После 24 нед терапии наблюдалась положительная динамика, в обеих группах произошло статистически значимое увеличение этого показателя до 19,5 и 17,6% ($p < 0,05$).

Уровень липидов и липопротеидов плазмы крови до начала лечения достоверно не отличался между группами. Однако в группе пациенток, получавших гипотиазид, отмечалась тенденция к увеличению уровней общего холестерина (на 6%, $p > 0,05$), холестерина липопротеидов низкой плотности (на 7%, $p > 0,05$) через 24 нед терапии. В то же время в группе, где в комбинированной терапии использовался Диувер®, подобной тенденции не отмечено.

В начале исследования уровни мочевой кислоты, глюкозы в обеих группах достоверно не различались. Однако за период наблюдения в группе пациенток, получавших гипотиазид, было отмечено статистически достоверное повышение уровней этих показателей в сравнении с исходными. Уровень мочевой кислоты повысился на 11% ($p < 0,05$), глюкозы – 9,6% ($p < 0,05$), индекс инсулинорезистентности по модели НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment) увеличился с $4,32 \pm 1,06$ до $5,61 \pm 0,70$ ($p < 0,05$). В группе Диувера подобных изменений не отмечено.

Через 24 нед терапии гипотиазидом наблюдалось статистически значимое снижение показателей кальция на 11% ($p < 0,05$), магния – 24% ($p < 0,05$). В то же время в группе, где в комбинированной терапии использовался Диувер®, статистически значимых изменений не выявлено: снижение уровня кальция в сыворотке крови составило менее 3%, магния – менее 2%.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования позволили сделать вывод о том, что торасемид является не только эффективным антигипертензивным препаратом, но при длительном применении улучшает эндотелиальную функцию, не влияет на липидный и углеводный обмен, не вызывает электролитных нарушений и может быть рекомендован в комбинированной терапии АГ у женщин в период постменопаузы.

У пациентов с АГ торасемид в качестве монотерапии оказался более эффективным при назначении перед сном, чем при традиционном для диуретиков в утренние часы. На основании мониторинга АД в течение 48 ч после 6 мес низкодозовой терапии торасемидом (2,5–5 мг/сут) было отмечено снижение показателей САД и ДАД за сутки на 14,8 и 9,5 мм рт. ст. соответственно, в то время как при утреннем приеме препарат способствовал снижению АД на 6,4 и 3,4 мм рт. ст. При вечернем назначении препарата в сравнении с утренним приемом контроль за уровнем АД был достигнут у 64% пациентов против 24%, $p < 0,001$ [33].

В литературе обсуждается потенциальный антиаритмогенный эффект торасемида. Доказано, что препарат ингибирует фермент, участвующий в синтезе коллагена I типа, подавляет активность РААС, блокирует рецепторы минералокортикоидов и эндотелина, уменьшает фиброз миокарда и его жесткость, улучшает функцию левого желудочка, что в совокупности способно уменьшить риск развития желудочковых и предсердных тахикардий [34].

Торасемид (Диувер®) – петлевой диуретик длительного действия, один из самых метаболически безопасных диуретиков. Влияние низких доз торасемида на уровень кальция и магния незначительное, препарат обладает антиальдостероновым эффектом и снижает активность РААС. Эффективность торасемида в качестве петлевого диуретика в сравнении с тиазидными диуретиками при хронической почечной недостаточности у женщин с АГ в период постменопаузы можно рассматривать как дополни-

тельное преимущество в связи с нарастанием частоты нарушений функции почек у пациенток с возрастом. Фармакокинетика препарата не зависит существенно от функции почек. Вместе с тем присущие торасемиду гендерные особенности, в частности более медленное его выведение у женщин, становятся предметом научных исследований, направленных на выявление аддитивных механизмов действия диуретика [35].

Литература

1. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003–10.
2. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* 2002; 39 (2 Pt 2): 316–22.
3. Tbetibi T, Kamiyama M, Kobori H. The link between the renin-angiotensin-aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14 (2): 160–9.
4. Weinberger MH. Pathogenesis of salt sensitivity of blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 166–70.
5. Schulman IH, Aranda P, Raji L et al. Surgical menopause increases salt sensitivity of blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 1168–74.
6. Schulman IH, Raji L. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II. *Am J Nephrol* 2006; 26: 170–80.
7. Grzegorzczak K, Krajewska M, Weyde W et al. Gender and kidney diseases: the clinical importance and mechanisms of modifying effects. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2011; 65: 849–57.
8. Boschitsch E, Mayerhofer S, Magometshnigg D. Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone. *Climacteric* 2010; 13: 307–13.
9. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2008; 26: 613–21.
10. Joffe HV, Alder KA. Effect of aldosterone and mineralocorticoid receptor blockade on vascular inflammation. *Heart Fail Rev* 2005; 10: 31–7.
11. Schlaich MP, Schobel HP, Hilgers K, Schmieder RE. Impact of aldosterone on left ventricular structure and function in young normotensive and mildly hypertensive subjects. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1199–206.
12. Freeman EM, Connell JM. Mechanisms of hypertension: the expanding role of aldosterone. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1993–2001.
13. Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension. New insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45: 9–14.
14. Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* 1992; 120 (6): 893–901.
15. Calhoun DA. Aldosterone and cardiovascular disease: smoke and fire. *Circulation* 2006; 114: 2572–4.
16. Christine Jellis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (2).
17. Stas S, Whaley-Connell A, Habibi J et al. Mineralocorticoid receptor blockade attenuates chronic overexpression of the renin-angiotensin-aldosterone system stimulation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase and cardiac remodeling. *Endocrinology* 2007; 148 (8): 3773–80.
18. Lastra G, Whaley-Connell A, Manrique C et al. Low-dose spironolactone reduces reactive oxygen species generation and improves insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle in the TG(mRen2)27 rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295 (1): E110–6.
19. Bochud M, Nussberger J, Bovet P et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension* 2006; 48 (2): 239–45.
20. Fujita T. Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension and metabolic syndrome. *Hypertension* 2010; 55 (4): 813–8.
21. Zannad F, Alla F, Dousset B et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insight from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation* 2000; 102: 2700–6.
22. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002; 62: 265–84.
23. Landmesser U, Drexler H. Effect of angiotensin II type 1 receptor antagonism on endothelial function: role of bradykinin and nitric oxide. *J Hypertens (Suppl)* 2006; 24: S39–S43.
24. Rizzoni D, Porteri E, De Ciuceis C et al. Effect of treatment with candesartan or enalapril on subcutaneous small artery structure in hypertensive patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Hypertension* 2005; 45: 659–65.
25. Rossi R, Nuzzo A, Iaccarino D et al. Effects of antihypertensive treatment on endothelial function in postmenopausal hypertensive women. A significant role for aldosterone inhibition. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2011; 12: 446.
26. Cachofeiro V, Miana M, de Las Heras N et al. Aldosterone and the vascular system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 109: 331–5.
27. Pitt B, Reichel N, Willenbrock R et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and

left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108: 1831–8.

26. Zillich AJ, Garg J, Basu S et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48 (2): 219–24.

27. Fortuño A, Muñoz P, Ravassa S et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 34 (1): 138–43.

28. Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs Today* 1994; 8: 1–28.

29. López B. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (11): 2028–35.

30. DiNicolantonio JJ. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol* 2012; 8 (5): 707–28.

31. Kasama S, Toyama T, Hatori T et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92 (10): 1434–40.

32. Cosin J, Diez J. On behalf of the TORIC investigators. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507–13.

33. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A et al. Comparison of the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime administration of torasemide in essential hypertension. *Chronobiol Int* 2008; 25 (6): 950–70.

34. Karagueuzian HS. Targeting cardiac fibrosis: a new frontier in antiarrhythmic therapy? *Am J Cardiovasc Dis* 2011; 1 (2): 101–9.

35. Werner U, Werner D, Heinbuechner S et al. Gender is an important determinant of the disposition of the loop diuretic torasemide. *J Clin Pharmacol* 2010; 50 (2): 160–8.

Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана

Т.Е.Морозова

ФПФОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Резюме

В работе представлен обзор литературы по вопросам лечения артериальной гипертензии препаратами, блокирующими активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, – блокаторами рецепторов ангиотензина II, действие которых основано на торможении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на уровне рецепторов ангиотензина II. Блокатор ангиотензиновых рецепторов кандесартан (Атаканд®) наряду с выраженным долгосрочным антигипертензивным действием обладает органопротективными свойствами (вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка, оказывает нефропротекцию), антидиабетогенным действием, предупреждает развитие мозгового инсульта. Опыт клинического применения кандесартана свидетельствует о высокой эффективности и хорошем спектре безопасности у разных категорий больных артериальной гипертензией, при сочетанной патологии, при хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете, ожирении.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокатор рецепторов ангиотензина II, органопротекция, гипертрофия миокарда левого желудочка, кандесартан, Атаканд®.

Sartans in the treatment of high-risk hypertension: the abilities of candesartan

Т.Е.Морозова

Summary

This paper presents an overview of the literature on the treatment of arterial hypertension drugs that block the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) – angiotensin receptor blockers (ARB), whose action is based on inhibition of the RAAS at the AP1 receptor. ARB candesartan (atacand), along with a strong long-term antihypertensive effect has organoprotective (causes regression of LVH has nephroprotection) antidiabetogenic effect, prevents the development of stroke. Clinical experience suggests candesartan, high efficiency and a good range of security among different categories of hypertensive patients with concomitant pathology, chronic heart failure, diabetes, obesity.

Key words: hypertension, hypertension, antihypertensive therapy, blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin receptor blocker II, organoprotective, regression of LVH, candesartan, Atacand®.

Сведения об авторе

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ФПФОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: temorozova@gmail.com

Артериальная гипертензия (АГ) в нашей стране, как и во многих странах мира, остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, с которым приходится сталкиваться практическим врачам. Согласно данным Global Burden of Disease study – исследования глобальной тяжести болезней, проводимого Всемирной организацией здравоохранения, неадекватный контроль артериального давления (АД) признан основной причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах [1]. Это делает чрезвычайно важной проблему оптимизации фармакотерапии АГ с целью снижения сердечно-сосудистого риска, а поиск индивидуального подхода к ведению больных АГ и дифференцированный выбор лекарственных средств (ЛС) остается актуальной проблемой для практикующего врача.

Сегодня в его арсенале имеется широкий выбор эффективных фармакологических средств для лечения АГ. Однако, несмотря на это, контроль над уровнем АД часто остается неадекватным, и число людей с неконтролируемым АД постоянно увеличивается [2]. Неадекватное снижение АД является проблемой у всех пациентов с АГ, но особую значимость приобретает у людей с высоким риском развития осложнений. Согласно современным рекомендациям в настоящее время для

лечения больных АГ рекомендуются 5 классов антигипертензивных ЛС с доказанным влиянием на степень сердечно-сосудистого риска и не имеющих существенных различий по выраженности антигипертензивного эффекта – это ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), β-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК) и тиазидные диуретики (табл. 1). Каждый класс имеет свои особенности применения, пре-

Таблица 1. Рекомендации РМОАГ/ВНОК 2010 г.: антигипертензивные препараты

Основные
<ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) • Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) • Антагонисты кальция (АК) • β-Адреноблокаторы (БАБ) • Тиазидные диуретики (ТД)
Дополнительные (в составе комбинированной терапии)
<ul style="list-style-type: none"> • Прямые ингибиторы ренина • α-Адреноблокаторы • Агонисты имидазолиновых рецепторов

имущества и ограничения, связанные с возможностью развития нежелательных реакций (см. табл. 1). Помимо этого, в рекомендации включены 3 дополнительных класса антигипертензивных препаратов, влияние которых на прогноз не доказано, но которые могут использоваться в составе комбинированной терапии, – это прямые ингибиторы ренина, α -адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов [3, 4].

Самое широкое распространение и наибольшее количество показаний имеют препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), – ИАПФ и БРА, или сартаны.

Возможности фармакологического воздействия на активность РААС

Достижения молекулярной медицины в понимании механизмов функционирования РААС и роли активации ее компонентов в возникновении и прогрессировании АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний привело к созданию ЛС, блокирующих патологическую активность компонентов РААС на разных уровнях (рис. 1).

Сегодня эти препараты широко используются в клинической практике и имеют большую доказательную базу. Речь идет в первую очередь об ИАПФ и БРА, которые возглавляют список основных антигипертензивных лекарственных препаратов, рекомендованных экспертами Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [3]. Именно ИАПФ, которые с 1970-х годов широко вошли в клиническую практику для лечения больных АГ, впервые предоставили врачу возможность активно вмешиваться в ферментативные процессы, протекающие в РААС. Сегодня уже разрешены для клинического применения и прямые ингибиторы ренина, которые в рекомендациях ВНОК/РМОАГ 4-го пересмотра включены в раздел дополнительных антигипертензивных лекарственных препаратов, рекомендованных для назначения в составе комбинированной терапии.

В конце прошлого столетия в клиническую практику была внедрена новая группа антигипертензивных препаратов – БРА, первый представитель которой, саралазина ацетат, не получил широкого клинического применения из-за короткого периода действия в организме и необходимости внутривенного введения. В 1988 г. был синтезирован лозартан (активный метаболит – EXP-3174) – первый представитель данного класса, эффективный при приеме внутрь [5].

Механизм действия БРА

Действие БРА основано на торможении активности РААС на уровне

рецепторов ангиотензина (АТ) II. Воздействие на РААС впервые стало возможным благодаря созданию ИАПФ, блокирующих переход АТ I в АТ II. Однако в настоящее время установлено, что в этом процессе могут участвовать и другие ферменты, не связанные с АПФ (химазы, тканевой активатор плазминогена, эндонептидаза). Также применение ИАПФ может вести к активации альтернативных путей образования АТ II (см. рис. 1).

АТ II реализует свое действие через специфические рецепторы. В настоящее время наиболее изучены функции трех типов рецепторов АТ II, каждый из которых регулирует в клетках разнонаправленные процессы. АТ₁-рецепторы расположены в сосудах, сердце, почках и коре надпочечников. Через воздействие на АТ₁-рецепторы реализуются негативные эффекты АТ II, такие как вазоконстрикция, пролиферация клеток, увеличение выработки альдостерона и катехоламинов, задержка натрия и воды, увеличение синтеза эндотелина-1. БРА образуют с АТ₁-рецепторами прочную связь с последующей медленной диссоциацией, что предупреждает развитие или ослабляет эффекты АТ II, угнетает активность РААС. Стимуляция АТ₂-рецепторов ведет, наоборот, к вазодилатации, антипролиферации клеток, увеличению выработки оксида азота и натрийурезу. С воздействием на АТ₄-рецепторы связывают ингибирование активатора плазминогена I.

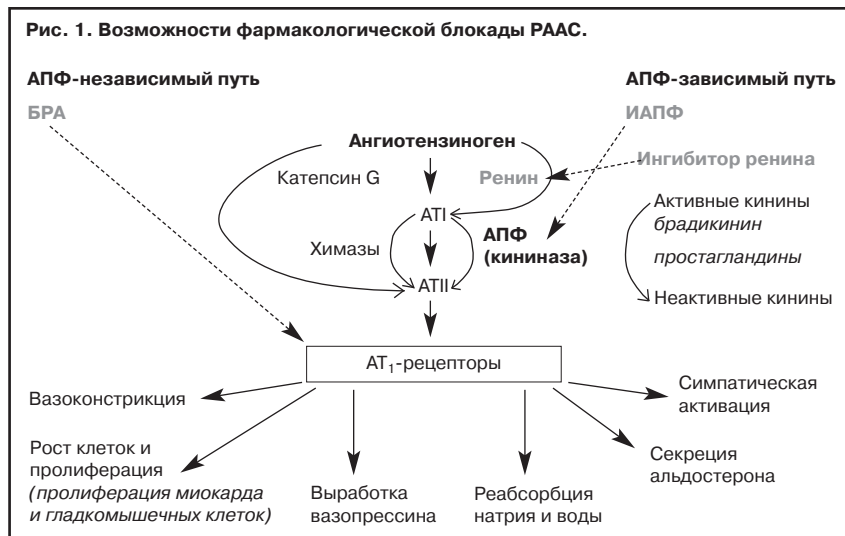
К настоящему времени практически все имеющиеся сартаны зарегистрированы в нашей стране (табл. 2).

Группа БРА представлена большим количеством препаратов, которые при общем механизме действия весьма неоднородны по своим фармакокинетическим характеристикам (табл. 3). В первую очередь у них различается степень связывания с рецептором. По способности связы-

ваться с рецепторами БРА разделяются на конкурентные и неконкурентные [6]. По экспериментальным данным показано, что ирбесартан, кандесартан и активный метаболит лозартана (EXP-3174) действуют как неконкурентные антагонисты. Эпросартан, лозартан и валсартан являются конкурентными антагонистами АТ₁-рецепторов. Это значит, что при повышении уровня АТ II в организме (например, в ответ на уменьшение объема циркулирующей крови) эти препараты теряют связь с АТ₁-рецепторами. Самую высокую аффинность к АТ₁-рецепторам имеют валсартан (20 000), кандесартан и олмесартан (12 500) по сравнению, например, с лозартаном (1000). Лозартан и валсартан имеют конкурентный антагонизм, кандесартан, олмесартан и телмисартан обладают непреодолимым антагонизмом [7].

Для всех БРА характерны относительно низкая биодоступность (в среднем 40%) и высокая связь с белками. Длительность периода полувыведения самая короткая, наблюдается у лозартана и валсартана, самая длительная – у олмесартана и телмисартана. Распределение препаратов в тканях во многом определяется их липофильностью, которая также значительно варьирует у разных препаратов – самая высокая липофильность у телмисартана, относительно низкая у лозартана. Такое разнообразие фармакокинетики БРА может определять и разнообразие их клинических эффектов. Валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан являются активными лекарствами; олмесартан и кандесартан становятся активными лишь после ряда метаболических превращений в печени [8].

БРА способны проникать через гематоэнцефалический барьер и блокировать пресинаптические АТ₁-рецепторы в симпатической нервной системе, которые регулируют высвобождение норадреналина в синаптическую



Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Таблица 2. Торговые названия БРА, зарегистрированные в РФ

Международное непатентованное название	Торговое название	Дозировка в таблетках, мг
Валсартан	Диован®, Вальсакор	40; 80; 160; 320
Ирбесартан	Апровель®	150; 300
Кандесартан	Атаканд®	8; 16; 32
Лозартан	Козаар®, Лориста, Лозап, Презартан	12,5; 25; 50; 100
Олмесартан	Кардосал	10; 20; 40
Телмисартан	Микардис	40; 80
Эпросартан	Теветен®, Навитен	400; 600

Таблица 3. Сравнительная характеристика фармакокинетических свойств БРА [6–8]

Характеристики	Препараты					
	Лозартан	Валсартан	Кандесартан	Ирбесартан	Телмисартан	Эпросартан
Активный метаболит	EXP-3174*	Нет	CV-11974	Нет	Нет	Нет
Характер связи с рецепторами	Конкурентная Неконкурентная*	Конкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Конкурентная
Суточная доза, мг	50–100	80–320	8–16	150–300	40–80	600–800
Биодоступность, %	33	25	42	60–80	50	13
Влияние приема пищи	Нет	Уменьшается на 40–50%	Нет	Нет	Нет	Повышается
Связывание с белками, %	98,7	95	99,8	90	99	97
T _{max} , ч	1–2	2–4	3–4	1,5–2	0,5–2	1–2
T _{1/2} , ч	2 6–9*	69	9,3	11–15	24	5–9
Путь элиминации: печень, %	90 (50*)	72	30	98	99	70
почки, %	10 (50*)	28	70	2	1	30
Взаимодействие с системой цитохрома P-450	Да	Нет	Да	Да	Нет	Нет

*Параметры фармакокинетики для активного метаболита.

щель. Церебропротективное действие БРА, по-видимому, связано с косвенным усилением стимуляции АТ₂-рецепторов АТ II, уровень которого в условиях блокады АТ₁-рецепторов повышается. Способность проникать через гематоэнцефалический барьер связана с липофильными свойствами БРА (наиболее липофильные – эпросартан, кандесартан).

Экспериментальные исследования показали, что сартаны (в большей степени лозартан) обладают свойством снижать реабсорбцию уратов в проксимальных канальцах почек. Гиперурикемия – частый симптом, который отмечается у 25% пациентов с АГ, у 30% больных подагрой отмечается АГ, кроме того, вторичная гиперурикемия и обострение подагры может появляться на фоне приема диуретиков. J.Puig и соавт. в двойном слепом исследовании по сравнению влияния на экскрецию мочевой кислоты на фоне приема лозартана и эпросартана у больных АГ отметили достоверное увеличение экскреции мочевой кислоты на фоне приема в течение 4 нед лозартана по сравнению с эпросартаном [9]. Достоверное снижение уровня мочевой кислоты в крови на 7% на фоне терапии лозартаном было отмечено также при сравнении с ирбесартаном [10].

Антигипертензивная эффективность БРА

БРА изначально были созданы как антигипертензивные препараты. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что они обладают сравнимо одинаковой эффективностью у больных АГ, которая составляет в среднем 56–70% при монотерапии и возрастает до 80–85% при их комбинации с другими антигипертензивными препаратами, чаще – с диуретиками (гидрохлоротиазид, индапамид). Тиазидные диуретики не только усиливают, но и удлиняют антигипертензивное действие БРА. Также потенцируют антигипертензивное действие БРА АК, в частности амлодипин. К на-

стоящему времени в арсенале врача есть препараты с фиксированной комбинацией данных эффективных сочетаний: БРА + диуретик, БРА+АК, которые относятся к числу рациональных.

Как показали результаты длительных клинических исследований у больных АГ, по своей антигипертензивной эффективности БРА не уступают другим классам антигипертензивных препаратов.

В последние годы стали широко доступны результаты крупных многоцентровых клинических исследований, посвященных изучению разных аспектов кардио-, нефро- и ангиопротекции антигипертензивных ЛС.

К настоящему времени накоплена уже достаточно большая доказательная база, позволяющая определить место БРА среди других антигипертензивных ЛС и свидетельствующая о их высоком потенциале как о современных препаратах, улучшающих прогноз и оказывающих органопротективное действие. В частности, были доказаны дополнительные преимущества БРА у больных АГ, заключающиеся в уменьшении гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), улучшении диастолической функции, уменьшении желудочковых аритмий, снижении микроальбуминурии.

Эффекты БРА изучались у больных с разными сердечно-сосудистыми заболеваниями, что позволило расширить и уточнить показания для их применения. Так, доказана эффективность БРА в отношении снижения сердечно-сосудистого риска и улучшения прогноза жизни у разных категорий больных АГ: пожилых пациентов и при хронической сердечной недостаточности – XCH (ELITE, CHARM) [11, 12], с сахарным диабетом – СД (RENAAL) [13], на фоне высокого сердечно-сосудистого риска (VALUE) [14] и др.

При длительном применении БРА вызывают обратное развитие ГМЛЖ у больных АГ, увеличивают почечный

кровоток, не оказывая существенного влияния на скорость клубочковой фильтрации. Они уменьшают экскрецию альбуминов с мочой у больных АГ при диабетической нефропатии, не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы и липидный состав крови. В экспериментальных исследованиях показано, что они могут повышать чувствительность периферических тканей к действию инсулина. Все это позволило в значительной мере расширить показания для предпочтительного применения БРА [3]. В частности, к ним относятся АГ:

- с признаками ГМЛЖ;
- в сочетании с ХСН или бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ);
- в сочетании с микроальбуминурией (диабетического и недиабетического генеза);
- с признаками нарушения функции почек (снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин);
- у больных с постинфарктным кардиосклерозом;
- у больных с пароксизмами мерцательной аритмии;
- у больных с метаболическим синдромом;
- у больных СД;
- или ХСН у больных с непереносимостью ИАПФ (кашель).

Далее мы более подробно остановимся на одном из представителей данного класса – кандесартане, его характеристиках и месте среди других препаратов, а также обсудим его возможности и преимущества у разных категорий больных АГ.

Особенности фармакокинетики кандесартана

Кандесартан (Атаканд®, АстраЗенека) является бифениловым производным тетразола и представляет собой высокоселективный и сильный блокатор AT_1 -ангиотензиновых рецепторов длительного действия. В отличие от большинства других БРА кандесартана цилексетил является пролекарством. После приема внутрь кандесартана цилексетил (ТСV-116) в крови практически не определяется, так как во время всасывания в желудочно-кишечном тракте в результате деэстерификации он почти полностью превращается в активный блокатор AT_1 -ангиотензиновых рецепторов кандесартан (CV-11974).

Для кандесартана присущи определенные особенности, которые в итоге определяют его свойства. В частности, у кандесартана очень высокий показатель селективности к AT_1 -рецепторам, который составляет более 10 000:1, что больше, чем у лозартана (1000:1), телмисартана (3000:1) и ирбесартана (более 1000:1) [15–18]. Кандесартан прочно связывается с AT_1 -рецепторами и медленно диссоциирует из связи с ними. По способности вытеснять AT_2 из связи с AT_1 -рецепторами человека кандесартан превосходит другие блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов. Сила вытеснения AT_2 у разных AT_1 -блокаторов убывает в такой последовательности: кандесартан > EXP-3174 > ирбесартан > лозартан [15, 19]. Избыток AT_2 не может вытеснить кандесартан из связи с AT_1 -рецепторами. Это дает основание предполагать, что кандесартан, как и валсартан и ирбесартан, вызывает необратимую (непреодолимую) блокаду AT_1 -рецепторов. Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами способствует его накоплению в среде и повторному связыванию с AT_1 -рецепторами.

Также характерной является высокая липофильность, благодаря которой кандесартан может легко проникать в ткани и ослаблять эффекты активации не только циркулирующих, но и тканевых (локальных) компонентов РААС. Именно благодаря высокой липофильности и прочности связи с AT_1 -рецепторами кандесартан медленнее элиминируется из сосудистой стенки, чем из плазмы крови.

Все эти особенности в итоге определяют и детерминируют клинические эффекты кандесартана, в частности его выраженное и длительное антигипертензивное действие [16, 20].

Опыт применения кандесартана у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском

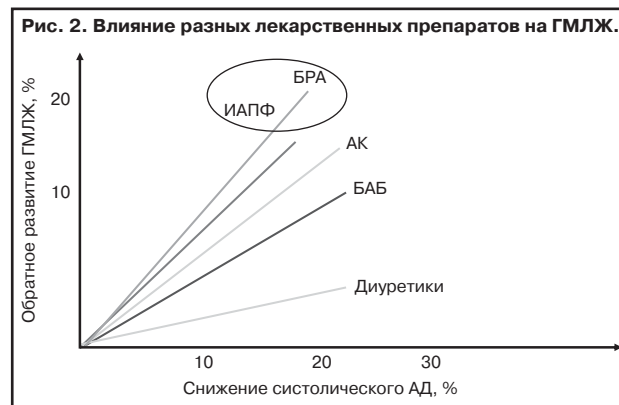
Высокая антигипертензивная эффективность кандесартана имеет большую доказательную базу. В целом ряде крупных плацебо-контролируемых и сравнительных исследований было показано, что кандесартан в дозе от 4 до 16 мг/сут при назначении в качестве монотерапии достоверно снижает систолическое АД на 6–17 мм рт. ст., диастолическое АД – 4–10 мм рт. ст. [21–28]. Препарат обеспечивает равномерное снижение АД на протяжении суток у самых разных категорий больных – он в одинаковой мере снижает АД у мужчин и женщин, пожилых больных и более молодых, с СД и без него, лиц с нормальной массой тела и ожирением. Все это имеет большое практическое значение при выборе антигипертензивного препарата в реальной клинической практике.

Важным аспектом является наличие доказанных органопротективных свойств.

Органопротекция, которая предполагает, с одной стороны, защиту органов-мишеней от повреждений, с другой – восстановление уже имеющихся в них структурных и функциональных изменений, является важной концепцией антигипертензивной терапии. Если говорить о сердце как органе-мишени, то последствиями негативного воздействия на него повышенного АД являются ГМЛЖ, развитие фиброза, разные варианты ремоделирования, апоптоз, что в итоге повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. ГМЛЖ приводит к нарушению функциональных свойств миокарда, причем в первую очередь – его диастолического наполнения, а затем и систолической функции. При ГМЛЖ нарушается коронарное кровообращение, что проявляется снижением коронарного резерва и недостаточной перфузией субэндокардиальных слоев миокарда. При наличии ГМЛЖ частота желудочковых аритмий также повышается. Риск развития коронарной недостаточности, желудочковых нарушений ритма сердца при увеличении массы миокарда ЛЖ на 50% возрастает по меньшей мере вдвое [29].

В настоящее время вопрос о влиянии разных антигипертензивных ЛС на процессы гипертрофического ремоделирования миокарда ЛЖ остается в центре внимания. В 1990-х годах был опубликован ряд обзоров клинических исследований, сравнивающих эффективность различных групп антигипертензивных препаратов на степень регресса ГМЛЖ. В крупном метаанализе 80 двойных слепых клинических исследований показано, что наибольшая степень снижения индекса массы миокарда ЛЖ на 13% имеет место на фоне терапии БРА, 11% – АК пролонгированного действия, 10% – ИАПФ, 8% – диуретиками, 6% – БАБ (рис. 2). Таким образом, лидирующие позиции в этом списке также занимают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы – БРА, что свидетельствует о высокой роли активации ангиотензиновых рецепторов 1-го типа в процессах развития ГМЛЖ [30]. Имеются убедительные доказательства того, что при длительном применении кандесартан вызывает обратное развитие ГМЛЖ, что сопровождается улучшением его диастолической функции [31, 32].

В начале XXI в. завершено несколько крупных контролируемых исследований, которые дали однозначный от-



вет на вопрос, способны ли блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов затормозить возникновение СД типа 2 [31–34]. Наиболее убедительные доказательства антидиабетогенного действия блокаторов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов были получены в рандомизированных исследованиях ALPINE [33], SCOPE [34] и CHARM [35, 36], в которых оценивались длительные эффекты кандесартана. Таким образом, имеются доказательства, что блокатор АТ₁-ангиотензиновых рецепторов кандесартан способен предотвращать развитие СД (и, возможно, его прогрессирование) и потому может считаться препаратом 1-го ряда для длительного лечения АГ у больных с метаболическим синдромом или СД.

Помимо этого, для кандесартана доказаны и такие важные для антигипертензивных препаратов свойства, как нефропротекция [37, 38], способность предотвращать развитие инсульта у пожилых больных [35].

Большой интерес для клиницистов представляют фиксированные комбинации ЛС, преимуществами которых являются простота назначения и титрования дозы, повышение эффективности лечения и более частое достижение целевого АД, удобство для пациента, улучшение приверженности больного лечению, а также фармакоэкономические преимущества – улучшение соотношения стоимость/эффективность [39, 40]. Одним из таких препаратов является Атаканд® Плюс, представляющий собой комбинацию кандесартана с гидрохлоротиазидом. Его можно использовать при недостаточной антигипертензивной эффективности кандесартана в монотерапии. Комбинации препаратов, блокирующих активность РААС, с диуретиками являются одними из наиболее обоснованных и эффективных вариантов комбинированной терапии, обеспечивающей воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия и воды и активацию РААС. Гипокалиемия и стимуляция РААС, наблюдаемые при лечении диуретиками, нивелируются одновременным приемом ИАПФ (БРА). Однократный прием Атаканда Плюс позволяет у большинства больных контролировать уровень АД в течение суток.

Таким образом, БРА кандесартан (Атаканд®) наряду с выраженным долгосрочным антигипертензивным действием обладает органопротективными свойствами (вызывает обратное развитие ГМЛЖ, оказывает нефропротекцию), антидиабетогенным действием, предупреждает развитие мозгового инсульта. Опыт клинического применения кандесартана свидетельствует о высокой эффективности и хорошем спектре безопасности у разных категорий больных АГ, при сочетанной патологии, ХСН, СД, ожирении.

Литература

- Ezzati M, Lopez A, Rodgers A et al. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
- Chobanian AV. Sblattuck Lecture. The hypertension paradox – more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 878–87.
- Диагностика и лечение АГ. Рекомендации Российского медицинского общества по АГ и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 7 (6). Прил. 2.
- 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). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462–536.
- Naralambo P, Gavras, Salernob CM. The angiotensin II Type 1 receptor blocker losartan in clinical practice: a review. *Clin Ther* 1996; 18 (6): 1058–67.
- Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens* 2000; 13 (1 Pt 2): 18S–24S.
- Edwards RM, Aiyar N, Oblstein EH et al. Pharmacological characterization of the nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, SK&F 108566. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 175–81.
- Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT₁) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14 (Suppl. 1): S73–86.
- Puig JG et al. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertension* 1999; 17: 1033–9.
- Wurzner C et al. Comparative effects of losartan and ibesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertension* 2001; 19: 1855–60.

- Pitt B et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–52.
- Granger CB, McMurray JJV et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–6.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. The losartan renal protection study – rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
- Julius S, Kjeldsen SE et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
- Vauquelin G, Fierens FLP, Verbeijen I et al. Distinctions between non-peptide angiotensin II AT₁-receptor antagonists. *JRAAS* 2001; 2 (Suppl. 1): S24–S31.
- Unger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil. *Blood Pressure* 2000; 9 (Suppl. 1): 14–8.
- Inada Y, Ojima M, Kanagawa R et al. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil – possible mechanisms of long-term antihypertensive action. *J Hum Hypertens* 1999; 13 (Suppl. 1): S75–S80.
- Hubner R, Hogemann AM, Sunzel M, Riddell JC. Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl. 2): S19–S25.
- Unger T. Inhibiting renin-angiotensin in the brain: the possible therapeutic implications. *Blood Pressure* 2001; 10 (Suppl. 1): 12–6.
- Van Lier JJ, van Heiningen PNM, Sunzel M. Absorption, metabolism and excretion of 14C-candesartan and 14C-candesartan cilexetil in healthy volunteers. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl. 2): S27–S28.
- Sever P, Holzgreve H. Long-term efficacy and tolerability of candesartan cilexetil and losartan in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13 (Suppl. 1): S69–S73.
- McInnes GT, O’Kane KPJ, Jonker J, Roth J. The efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in an elderly hypertensive population. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl. 1): S75–S80.
- Belcher G, Hubner R, George M et al. Candesartan cilexetil: safety and tolerability in healthy volunteers and patients with hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 13 (Suppl. 1): S85–S89.
- Trenkwalder P. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in special patients group. *Blood Pressure* 2000; 9 (Suppl. 1): 27–30.
- Andersson OK, Neldam S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II, in comparison with losartan. *Blood Pressure* 1998; 7 (1): 53–9.
- Bakeris GL, Gilles TD, Weber MA. Clinical efficacy and safety profiles of AT₁-receptor antagonists. *Cardiovascul Rev Reports* 1999; 20 (2): 1–19.
- Bakeris G, Grandma Reef M et al. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: The CLAIM study. *J Clin Hypertens* 1001; 3: 16–21.
- Elmfeldt D, George M, Hubner R, Olofsson B. Candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II receptor antagonist, provides dose dependent antihypertensive effect. *J Hum Hypertens* 1999; 13 (Suppl. 1): S49–S57.
- Hennersdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens* 2001; 19: 167–77.
- Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41–6.
- Spratt J, Shiels A, Williams B et al. On behalf of the LVH study group. Effects of candesartan cilexetil on left ventricular and arterial structure and function in hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): S188.
- Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293–300.
- Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive treatment and Lipid Profile in a North of Sweden efficacy Evaluation (ALPINE) study. *J Hypertens* 2003; 21: 1563–74.
- Litbell H, Hansson L, Elmfeldt D et al. The Study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
- Pfeffer MF, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: CHARM-overall program. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
- Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC et al. Effect of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005; 112: 48–53.
- Burgess E. Renal effects of angiotensin II receptor antagonists. *Blood Pressure* 2000; 10 (Suppl. 1): 17–20.
- Morgensen E, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Brit Med J* 2000; 321: 1440–4.
- Андрюцишина ТБ, Морозова ТЕ. Интенсивный контроль артериального давления: возможности комбинированной фармакотерапии. Системные гипертензии. 2009; 2: 22–7.
- Морозова ТЕ, Юдина ИЮ. Современная стратегия улучшения приверженности лечению больных артериальной гипертензией: фиксированные комбинации лекарственных средств. *Cons. Med.* 2010; 1: 22–8.

Факторы, влияющие на приверженность к модификации образа жизни в организованной популяции

Т.С.Алексеева¹, М.Ю.Огарков^{2,3}, А.Е.Скрипченко^{2,3}, М.Ю.Янкин³

¹ГБУЗ ГКБ №14 им. В.Г.Короленко, Москва;

²ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава РФ;

³ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Резюме

Цель исследования: определить факторы, оказывающие влияние на приверженность к модификации образа жизни с целью первичной и вторичной профилактики АГ в организованной популяции.

Материалы и методы. В исследование были включены 435 человек (339 мужчин и 96 женщин). Средний возраст работников цеха составлял 43 (33; 49) года. Программа исследования включала заполнение анкеты, содержащей социально-демографическую характеристику, антропометрические данные, сведения о наличии вредных привычек, артериальной гипертензии. Всем лицам, включенным в исследование, измерялось артериальное давление, определялись уровень общего холестерина крови и кардиоваскулярный риск. Всем пациентам после проведенного обследования были даны рекомендации по соблюдению здорового образа жизни, а при наличии факторов риска – рекомендации по их коррекции. Исследователями проводились систематические профилактические мероприятия. Промежуточная оценка результатов делалась на ежегодных профилактических осмотрах.

Результаты. Факторами, влияющими на приверженность к выполнению рекомендаций по модификации образа жизни, явились образование и возраст. С возрастом увеличивалась приверженность к выполнению рекомендаций. Оценка значения статуса образования в приверженности к выполнению медицинских рекомендаций по профилактике артериальной гипертензии продемонстрировала меньшую комплаентность лиц с более низким (средним) уровнем образования. Вместе с тем, в нашем исследовании не было выявлено значимого влияния профессионального фактора на приверженность к выполнению рекомендаций. Одновременно зарегистрирована тенденция, свидетельствующая о более высоком уровне комплаентности женщины к выполнению рекомендаций по немедикаментозной терапии, однако различия не достигли степени статистической значимости.

Заключение. Факторами, влияющими на приверженность к выполнению рекомендаций по модификации образа жизни, явились образование и возраст. Вместе с тем, в нашем исследовании не было выявлено гендерных различий, а также значимого влияния профессионального фактора на приверженность к выполнению рекомендаций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, приверженность к лечению.

Factors influencing compliance with lifestyle modification in an organized population

TS.Alekseyeva, M.Yu.Ogarkov, A.E.Skripchenko, M.Yu.Yankin

Summary

Objective: to identify the factors influencing compliance with lifestyle modification for the primary and secondary prevention of arterial hypertension (AH) in an organized population.

Subjects and methods. The investigation enrolled 435 subjects (339 men and 96 women). The mean age of shop workers was 43 (range 33 to 49) years. The investigation program consisted of filling out a questionnaire containing sociodemographic characteristics, anthropometric data, information on the presence of bad habits and AH. Blood pressure, total blood cholesterol, and cardiovascular risk were determined in all the subjects included in the investigation. After examination, they were all recommended to observe healthy lifestyle and to modify risk factors, if any. The investigators implemented systematic prophylactic measures. Interim assessments of results were made during annual prophylactic examinations.

Results. Education and age were factors that influence compliance with lifestyle modification.

Compliance was found to increase with age. Assessment of the importance of education level for compliance with medications to prevent AH demonstrated that the subjects with lower (secondary) education were less compliant. At the same time, our investigation revealed no significant impact of an occupational factor on compliance. There was simultaneously a trend suggesting that the women were more compliant with nondrug therapy; however, the differences failed to achieve the level of statistical significance.

Conclusion. Education and age were factors that influence compliance with lifestyle modification.

At the same time, our investigation did not reveal any gender differences or any significant influence of an occupational factor on compliance.

Key words: arterial hypertension, risk factors, treatment compliance.

Сведения об авторах

Алексеева Татьяна Сергеевна – участковый терапевт поликлинического отд-ния ГБУЗ ГКБ №14 им. В.Г.Короленко, Москва.

E-mail: tetarpev@rambler.ru

Огарков Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, зав. каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава РФ, зав. лаб. эпидемиологии

сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НИИ КПСС СО РАМН

Скрипченко Алла Евгеньевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НИИ КПСС СО

РАМН, асс. каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава РФ

Янкин Максим Юрьевич – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НИИ КПСС СО РАМН

Введение

Повышение артериального давления (АД) – ведущая причина смертности населения мира, сильный и независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), более значимый, чем курение, гипергликемия, дислипидемия и ожирение [1]. Среднее ежегодное число смертей в мире, связанное с артериальной гипертензией (АГ), достигает 7,5 млн. Снижение на 5–6 мм только диастолического АД может приводить к уменьшению частоты инсультов на 38%, ишемической болезни сердца – на 16%, сложных сердечно-сосудистых событий – на 21% и смертности от всех причин – на 12% [2].

По данным Р.Оганова (2011 г.), распространенность АГ в России составляет в среднем 39,7%, в возрасте более 65 лет АГ регистрируется у 60%, после 75 лет – у 70–75% [3]. У лиц с цифрами АД, превышающими нормальные, в

3–4 раза, чаще развивается ишемическая болезнь сердца и в 7 раз чаще – инсульт. Смертность от ССЗ российских мужчин в 3 раза выше, чем мужчин Финляндии и США, и в 7 раз – чем мужчин Франции и Японии. Высокие показатели смертности характерны и для российских женщин [4]. Это обуславливает важность раннего адекватного и комплексного лечения больных АГ в связи с возрастающими не только медицинскими, но и экономическими последствиями, так как от ССЗ умирают лица трудоспособного возраста [5]. Эффективность лечения в большей степени зависит от приверженности пациента к лечению.

Под приверженностью к лечению (комплаентностью) понимают степень соответствия поведения больного рекомендациям, полученным от врача в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения

образа жизни. Определены основные причины несоблюдения режима медикаментозной терапии [6]. К ним относятся невнимательность пациентов, нежелание зависеть от лекарств, боязнь побочных эффектов, стоимость препаратов. Менее изучены причины неисполнения рекомендаций по модификации образа жизни. Низкая приверженность к рекомендациям по немедикаментозной профилактике может быть обусловлена низкой мотивацией к изменению образа жизни в желательном направлении; отсутствием позиции к собственному здоровью как приоритету; низкой информированностью по факторам риска; недоверием к советам лечащего врача. Вместе с тем известно, что в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности модификация образа жизни имеет не меньшее значение, чем адекватное медикаментозное лечение. Формирование и закрепление поведенческих факторов риска (ФР) определяется во многом окружающей средой, сформированной, в частности, в семье, школе, на рабочем месте и т.д., что подтверждается наблюдениями о сходстве основных поведенческих ФР у групп людей (коллективов), объединенных общими интересами, бытом или работой и проводящих много времени вместе.

Рабочее место (организованный коллектив) – оптимальная организационная модель для реализации профилактических мероприятий, так как оно обеспечивает доступ к большому числу людей трудоспособного возраста, которые представляют собой достаточно стабильную популяцию.

Для формирования комплексных и дифференцированных профилактических программ ССЗ на промышленных предприятиях целесообразно выявлять и осуществлять мониторинг факторов, определяющих приверженность к мероприятиям по первичной и вторичной профилактике АГ и ее осложнений.

Цель исследования – определить факторы, влияющие на приверженность к модификации образа жизни при первичной и вторичной профилактике АГ в организованной популяции.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 435 человек – работников железнодорожного цеха металлургического предприятия. Из них 339 (78%) мужчин и 96 (22%) женщин. Средний возраст работников цеха составил 43 (33; 49) года. К возрастной категории до 40 лет относились 41,4% обследованных (мужчин 44,2%, женщин 34,4%). Для оценки влияния возраста на приверженность к медицинским рекомендациям обследуемые разделены на следующие возрастные группы: до 29 лет – 64 человека, 30–39 лет – 116, 40–49 лет – 162, 50 лет и старше – 93. Среднее образование имели 84,9% работников цеха (14,0% – общеобразовательное среднее, 48,1% – среднее специальное, 22,8% – среднее техническое), 14,0% – высшее образование, 1,1% – неполное среднее образование.

В зависимости от характеристик трудового процесса работники цеха были распределены на 4 группы:

- Группа 1. Работники локомотивных бригад. Профессии, связанные с высоким психоэмоциональным напряжением и гиподинамией на рабочем месте. В эту группу вошли машинисты локомотивов, помощники машинистов локомотивов, машинисты кранов; всего 132 человека.
- Группа 2. Работники ремонтной службы. Профессии, связанные с умеренными психоэмоциональными и физическими нагрузками. Эту группу представляли в основном лица рабочих профессий: слесари, токари, электромонтеры, аккумуляторщики; всего 91 человек.
- Группа 3. Работники службы движения. Профессии, связанные с умеренными психоэмоциональными и физическими нагрузками. Среди обследованных в данной группе наибольший процент работников с высшим и средним техническим образованием. В состав входили диспетчеры, регулировщики, приемосдатчики грузов, бригадиры,

мастера, дежурные по станциям, операторы постов. Труд работников этих профессий связан с организацией и контролем движения транспорта; всего 97 человек.

- Группа 4. Работники железнодорожных путей. Профессии, связанные с умеренными психоэмоциональными нагрузками и высокой двигательной активностью. Данную группу представляли составители поездов, осмотрщики, монтеры пути; всего 115 человек.

Первоначально обследование было проведено в рамках периодического медицинского осмотра в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации №90 и Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №83.

В исследовании использовались следующие методы: анкетный, клинический, лабораторный, статистический.

Программа обследования включала:

1) заполнение анкет с паспортными данными: возраст, пол, семейное положение; сведения об уровне образования, материальном положении, профессии, наследственном статусе, наличии хронических заболеваний; анамнестические сведения и сведения о характере лечения (в том числе о приеме гипотензивных препаратов);

2) сбор жалоб обследуемого, объективный осмотр по органам и системам с занесением данных в индивидуальную карту пациента;

3) сведения о наличии вредных привычек (курение, употребление алкоголя).

Курившими считали лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету (папиросу) в день.

Измерение АД проводилось по стандартным методикам (Всемирная организация здравоохранения, 1980). Антропометрия включала измерение окружности талии, а также роста и массы тела с последующим расчетом индекса Кетле, который определялся по формуле:

$$ИК = M : P^2,$$

где ИК – индекс Кетле; М – масса тела (кг); P² – квадрат длины тела (м).

Всем лицам, включенным в исследование, определялись уровень общего холестерина крови, кардиоваскулярный риск по шкале относительного риска [7].

Всем пациентам после проведенного обследования были даны рекомендации по соблюдению здорового образа жизни, а при наличии ФР – рекомендации по их коррекции:

- отказ от курения;
- нормализация массы тела (ИК < 25 кг/м²);
- ограничение потребления алкогольных напитков (менее 30 г алкоголя в сутки для мужчин и 20 г – для женщин);
- увеличение физической активности (регулярная аэробная – динамическая, физическая нагрузка по 30–40 мин не менее 4 раз в неделю);
- ограничение потребления поваренной соли (до 5 г/сут);
- режим питания с преобладанием в рационе растительной пищи, достаточным количеством калия, кальция (за счет овощей, фруктов, зерновых) и магния (за счет молочных продуктов) и ограниченным потреблением животных жиров.

На ежеквартальных собраниях трудового коллектива проводились тематические беседы, посвященные формированию здорового образа жизни и профилактике ФР ССЗ. Всего в течение периода наблюдения было проведено 16 бесед. Промежуточная оценка результатов определялась на ежегодных профилактических медицинских осмотрах.

Лечение больных с установленным диагнозом АГ осуществлялось в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по АГ и Всероссийского научного общества кардиологов (2004, 2008 г.). Всем пациентам было рекомендовано обучение в школе для больных АГ.

Занятия школы проводились в соответствии с методическими рекомендациями [8] на территории цеха в здании здравпункта. Для осуществления динамического наблюдения, оценки приверженности пациента к здоровому образу жизни, выполнению назначений врача амбулаторная карта была дополнена листком учета ФР ССЗ. Для последующей самостоятельной работы и закрепления результатов всем прошедшим обучение были даны памятки на бумажном носителе. Аналогичные памятки распределили среди работников цеха.

Оценка результатов проводилась на протяжении 5 лет при проведении периодических осмотров. Степень приверженности к выполнению рекомендаций (комплаенс) оценивалась ежегодно методом анкетирования.

В зависимости от степени приверженности к выполнению рекомендаций пациенты были разделены на 3 группы:

- Группа А (комплаентная) – лица, выполнявшие все рекомендации, 66 человек, возраст 46 (40; 48) лет. С установленным диагнозом АГ 15 человек – 22,7%.
- Группа В (частично комплаентная) – лица, выполнявшие данные рекомендации частично, 305 человек, возраст 43 (33; 49) года. С установленным диагнозом АГ 67 человек – 21,9%.
- Группа С (некомплаентная) – работники цеха, не выполнявшие рекомендации, 64 человека, возраст 40 (31; 49) лет. С установленным диагнозом АГ 11 человек – 17,2%.

Статистически значимых различий по частоте АГ между группами не было ($p=0,669$).

Для статистического анализа базы данных использовались пакеты SPSS 19,0. Нормальность распределения количественных признаков определялась с помощью одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. Распределение большинства признаков являлось ненормальным. Поэтому для описания распределений применялась медиана и интерквартильный размах. Пример описания: Ме (25%; 75%)=60 (23; 78).

Для сравнения по качественному признаку использовался χ^2 . В связи с тем, что совокупность количественных признаков в выборке имеет ненормальное распределение, для анализа количественных признаков использовались непараметрические критерии: Манна–Уитни (для 2 независимых групп), критерий Крускала–Уоллиса (более 2 независимых групп), при сравнении повторных измерений применялся критерий МакНемара и Уилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты исследования

С возрастом увеличивалась приверженность к выполнению рекомендаций ($p=0,005$). В возрастной группе до 29 лет отмечалась самая низкая комплаентность – 4,7% (рис. 1). Число больных, полностью выполнявших рекомендации, было максимальным в старших возрастных группах: в группе 40–49 лет – 22,2%, в группе 50 лет и старше – 15,1%. В возрасте 40–49 лет было минимальным число больных, не выполнявших рекомендации, однако различия не достигали степени статистической значимости.

Анализ возрастных отличий между 3 группами, сформированными по признаку приверженности к немедикаментозному лечению, показал, что самой «молодой» была группа некомплаентных пациентов – 40 (31; 49) лет, а самой «старшей» – группа полностью выполнявших рекомендации – 46 (40; 48) лет. Промежуточное положение занимает группа частично комплаентных пациентов – 43 (33; 49) лет ($p=0,031$).

Среди женщин пациентов, приверженных к выполнению рекомендаций, было больше, чем среди мужчин, – 19,8 и 13,9% соответственно ($p=0,205$); рис. 2. Вместе с тем среди мужчин выше процент некомплаентных – 16,2%. Среди женщин эта группа составила 9,4% ($p=0,131$). Таким образом, зарегистрирована тенденция, свидетельствующая о более высоком уровне комплаентности жен-

Рис. 1. Выполнение рекомендаций в зависимости от возраста.

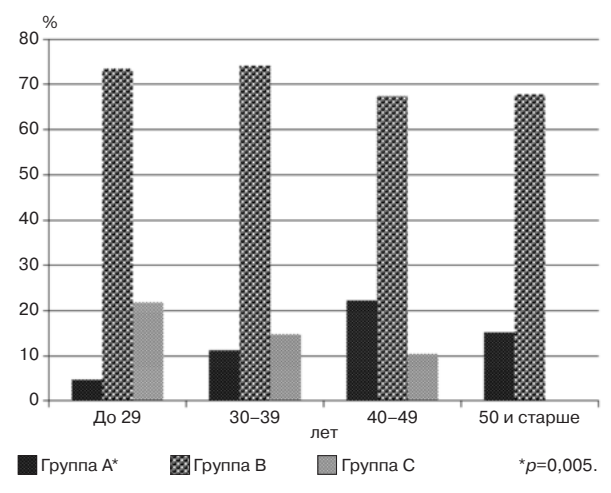


Рис. 2. Выполнение рекомендаций в зависимости от пола.

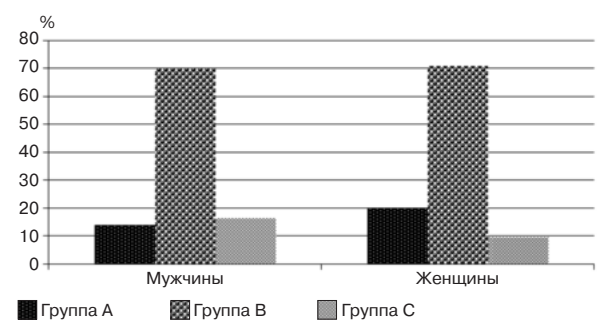


Рис. 3. Выполнение рекомендаций в зависимости от уровня образования.

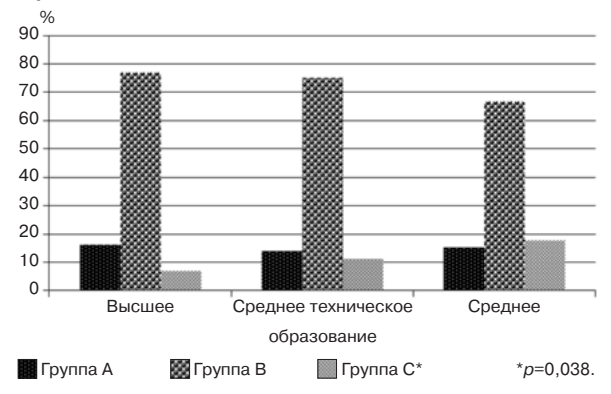
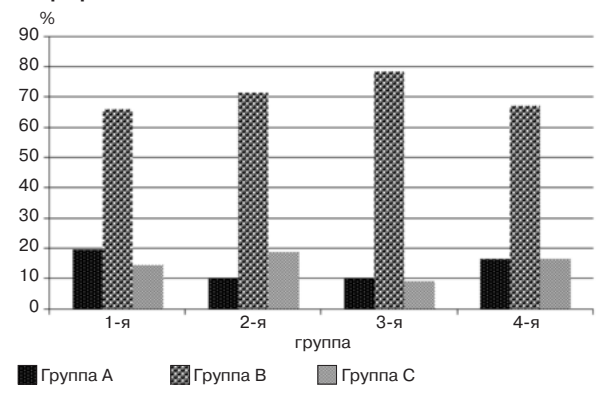


Рис. 4. Выполнение рекомендаций в зависимости от профессии.



щин к выполнению рекомендаций по немедикаментозной терапии.

Анализ влияния уровня образования пациентов на комплаентность показал, что среди лиц с высшим образованием 16,4% полностью выполняли рекомендации, 77,0% – частично и только 6,6% – были некомплаентны (рис. 3).

Среди работников со средним техническим образованием полностью выполнявшими рекомендации были 13,9%, частично выполняли рекомендации 75,2%, у 10,9% отсутствовала приверженность к немедикаментозному лечению.

Чаще других полностью отсутствовала комплаентность у работников со средним уровнем образования – 17,8% ($p=0,038$), частичная приверженность к лечению в этой категории наблюдалась в 66,9% и у 15,3% сохранялась приверженность к следованию рекомендациям в течение всего исследования.

Таким образом, лица с более низким уровнем образования имели меньшую степень приверженности к выполнению рекомендаций.

Существенных различий в приверженности к выполнению рекомендаций в разных профессиональных группах не выявлено. Среди работников 1-й профессиональной группы число выполнявших рекомендации составило 19,6% (рис. 4). Минимальное число работников, выполнявших рекомендации, зарегистрировано среди 2 и 3-й групп – 9,9%. Полностью рекомендации, данные врачом, выполняли 16,5% лиц 4-й группы ($p=0,246$). Полностью отсутствовала комплаентность у 18,7% работников 2-й группы, в 3-й – у 9,2%. Некомплаентные лица среди рабочих 1 и 4-й групп встречались в 14,5 и 16,5% соответственно ($p=0,393$). Таким образом, нами не выявлено значимого влияния профессионального фактора на приверженность к выполнению рекомендаций.

Обсуждение

В результате проведенного исследования в организованной популяции работников промышленного предприятия определены факторы, влияющие на приверженность к выполнению рекомендаций по модификации образа жизни. Среди них наибольшее значение имели возраст и уровень образования.

С возрастом увеличивалась приверженность к выполнению рекомендаций.

Оценка значения статуса образования в приверженности к выполнению медицинских рекомендаций по профилактике АГ продемонстрировала меньшую комплаентность лиц с более низким (средним) уровнем образования. Различия показателей этой группы достигали статистически значимых величин по сравнению с пациентами с высшим и средним техническим образованием.

Была зарегистрирована тенденция, свидетельствующая о более высоком уровне комплаентности женщин к выполнению рекомендаций по немедикаментозной терапии, однако различия не достигли степени статистической значимости. Не установлено значимого влияния

профессионального фактора на приверженность к выполнению рекомендаций.

Выявленные факторы, влияющие на приверженность, демонстрируют необходимость проведения активной профилактической работы, прежде всего среди молодых сотрудников предприятия. Кроме того, именно в молодом возрасте профилактика ССЗ чаще является первичной и, соответственно, наиболее эффективной. Не менее значимым фактором является уровень образования, позволяющий рекомендовать для сотрудников, имеющих высшего и среднеспециального образования, осуществлять профилактические беседы в доступной форме, больше использовать наглядные примеры и пособия.

Заключение

В результате проведенного исследования в организованной популяции работников металлургического предприятия отмечено значимое влияние уровня образования и возраста на приверженность к соблюдению рекомендаций по модификации образа жизни, пол имеет более низкое влияние на комплаентность, а профессиональный фактор не оказывает значимого влияния на приверженность к выполнению рекомендаций.

Литература

1. Lopes AD, Marbers CD, Ezzani M et al. Global and regional burden of disease and risk factors. 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–57.
2. Slimko ML, Mensah GA. The role of diets, food, and nutrients in the prevention and control of hypertension and prehypertension. *Cardiol Clin* 2010; 28: 665–74.
3. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты Федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 1: 9–13.
4. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России. *Кардиология*. 2007; 1: 4–7.
5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. *Профилактическая медицина*. 2009; 6: 3–7.
6. Галаявич А.С. Качество жизни и приверженность к лечению больных гипертонической болезнью. *Казанский мед. журн.* 2001; 82 (3): 198–202.
7. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике ВНОК/национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация». 2011.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Всероссийское научное общество кардиологов, Координационный центр профилактики неинфекционных заболеваний и факторов риска Минздрава России, Московский областной кардиологический центр «Организация Школ здоровья для пациентов с артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения». Организационно-методическое письмо. М., 2002.
9. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 4: 4–10.
10. Концевая А.В., Калинина А.М., Григорян Ц.А. Поведенческие факторы риска и их коррекция в организованных коллективах. *Аналитический обзор. Профилактическая медицина*. 2009; 4: 8–15.

— * —

Место индапамида ретард в лечении пациентов с дисфункцией левого желудочка с сохраненной систолической функцией на фоне артериальной гипертензии

С.Н.Терещенко, И.В.Жиров

Институт клинической кардиологии им А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва

Резюме

Вопрос об уровнях артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является практически очень важным. Как известно, комплексная терапия ХСН подразумевает назначение нескольких групп гемодинамически значимых препаратов, и важной составляющей терапии ХСН являются диуретики. Однако с точки зрения доказательной медицины диуретики – самые неисследованные препараты для терапии больных с ХСН. С одной стороны, их эффективность и необходимость для лечения больных с сердечной декомпенсацией не вызывает сомнений, с другой – даже при желании проведение плацебо-контролируемых исследований с мочегонными препаратами выглядит трудно осуществимым.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, тиазидные диуретики, индапамид.

The place of Indapamide retard in the treatment of patients with left ventricular dysfunction and preserved systolic function in the presence of arterial hypertension

S.N.Tereschenko, I.V.Zhirov

Summary

The issue of blood pressure levels is practically very important in patients with chronic heart failure (CHF). As is known, combination therapy for the latter implies the use of several groups of hemodynamically relevant agents; diuretics are an important component of CHF therapy. However, diuretics are the most unstudied medications in the treatment of patients with CHF in the context of evidence-based medicine. On the one hand, their efficacy and necessity for the treatment of patients with cardiac decompensation are beyond question and, on the other, even if you want, placebo-controlled trials using diuretics look difficult to perform.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, thiazide diuretics, indapamide.

Сведения об авторах

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, зав. каф. скорой мед. помощи ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: izbirov@mail.ru

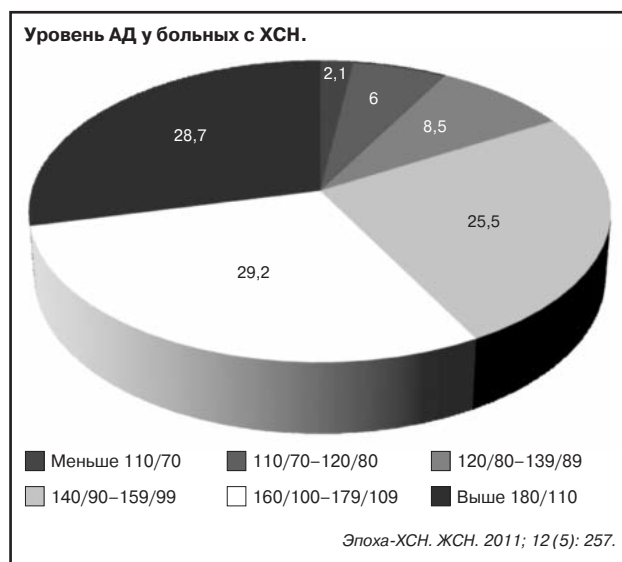
Уже почти 150 лет прошло с тех пор, как Жан Шарко сформулировал постулат о неизменности течения хронических заболеваний и необходимости менять лишь врачебные подходы, но не фундаментальные представления о болезни [1]. Нисколько не умаляя заслуг этого великого врача, мы вынуждены констатировать, что, во всяком случае в отношении хронической сердечной недостаточности (ХСН), в последние годы произошло крайне существенное изменение всей имеющейся картины.

Патоморфоз ХСН, наблюдаемый в последние годы, во многом связан с изменением этиологических причин формирования данного синдрома. Классики отечественной и зарубежной медицины имели дело преимуще-

ственно с пациентами, страдающими коронарной болезнью сердца, зачастую перенесшими какие-либо сердечно-сосудистые события. Соответственно, в клинической картине ведущими являлись признаки систолической дисфункции левого желудочка – ЛЖ [2, 3].

Однако в последние годы резко возросло число пациентов с ХСН, для которых причиной формирования данного симптомокомплекса является артериальная гипертензия (АГ), и это очень хорошо иллюстрируют также результаты национальных эпидемиологических проектов, посвященных ХСН. Итак, наиболее часто встречающийся тип пациентов с ХСН в России (около 80%) – это пациент с неэффективно леченной АГ, имеющий сердццебиение, одышку, слабость. У него редко определяются отеки, чаще имеются пастозность нижних конечностей, перебои в работе сердца, кашель. При обследовании у него чаще находят диастолическую дисфункцию ЛЖ [4]. На втором месте по частоте – пациент с неэффективно леченной АГ, имеющий сердццебиение, одышку, слабость. У него редко определяются отеки, чаще имеются пастозность нижних конечностей, перебои в работе сердца, кашель. У таких больных выявляется систолическая или смешанная дисфункция ЛЖ [4]. И, наконец, самая малочисленная, но наиболее часто госпитализируемая категория пациентов – с длительным анамнезом АГ, ХСН, перенесенными острым инфарктом миокарда и/или острым нарушением мозгового кровообращения. Характерно самостоятельное снижение артериального давления (АД) с быстрым формированием выраженных клинических симптомов декомпенсации.

Таким образом, практически очень важным является вопрос об уровнях АД у пациентов с ХСН. Как известно, комплексная терапия ХСН подразумевает назначение нескольких групп гемодинамически значимых препаратов. По результатам исследования Эпоха-ХСН (см. рисунок),



более чем у 55% больных с ХСН уровень систолического АД (САД) выше 160 мм рт. ст. Это говорит о том, что таким больным должна быть назначена комплексная терапия, основанная на современных рекомендациях. Лишь у 2% пациентов САД меньше 110 мм рт. ст. – т.е. в реальной практике таких пациентов гораздо меньше, чем это представляется [4].

Следовательно, в настоящее время у пациента с ХСН в России практически всегда необходимо контролировать АД. И здесь возникает вопрос: какие лекарственные препараты помогут практикующему врачу в решении данной задачи?

Хронологически первыми препаратами для решения поставленной цели являются диуретики. При этом за последние годы их значимость отнюдь не нивелировалась, что подтверждают разные клинические исследования и метаанализы. По данным метаанализа, проведенного В.Рату и соавт. (результаты 42 клинических исследований на материале 192 467 пациентов), диуретики в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов в большей степени снижают риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, риск развития ХСН более значимо снижается именно при применении диуретиков по сравнению с антагонистами кальция, α -адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [5].

В настоящее время диуретики занимают одно из ведущих мест в лечении сердечной недостаточности. Использование диуретических препаратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний началось в середине прошлого столетия, когда в 1956 г. был синтезирован и впервые применен в клинической практике хлоротиазид. В 1958 г. создан более мощный тиазидный диуретик гидрохлоротиазид, в 1959 г. появился тиазидоподобный диуретик хлорталидон. 1960-е годы характеризовались интенсивным применением тиазидных диуретиков в кардиологической практике, однако накопленный клинический опыт и экспериментальные исследования показали на фоне благоприятного эффекта ряд побочных реакций, которые снижали ожидаемый терапевтический успех, что побудило исследователей к поиску новых диуретических препаратов [6].

С точки зрения доказательной медицины диуретики – самые неисследованные препараты для терапии больных с ХСН. С одной стороны, их эффективность и необходимость для лечения больных с сердечной декомпенсацией не вызывает сомнений, с другой – даже при желании проведение плацебо-контролируемых исследований с мочегонными препаратами выглядит трудно осуществимым. Для такого исследования необходимо создание контрольной группы среди пациентов с ХСН, входящие в нее больные заведомо будут лишены возможности принимать мочегонные препараты, что выглядит практически невозможным. Исходя из этого диуретики причислены к необходимым лекарствам для лечения ХСН [6–9].

Согласно современной концепции всем больным с ХСН для улучшения прогноза следует назначать ИАПФ (или блокаторы рецепторов ангиотензина II), β -адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидов. Адекватная диуретическая терапия ключевое значение имеет лишь при наличии и нарастании отеочного синдрома [7, 8].

Тем не менее диуретики представляют собой достаточно разнородную группу, различающуюся как по химической структуре, так и по механизму действия.

Тиазидные диуретики (гидрохлоротиазид, из более новых – индапамид) действуют на кортикальный сегмент петли Генле и области дистальных канальцев, блокируя активность натриево-хлорного транспортера. Их эффект на реабсорбцию натрия и, следовательно, диурез умеренный и наблюдается при нормальной функции почек (при клиренсе креатинина больше 30 мл/мин).

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики можно условно разделить на 2 поколения: I – производные бензотиадиа-

зона (гидрохлоротиазид и др.) и фтелимидина (хлорталидон и др.); II – производные хлорбензамида (индапамид и др.), которые по химической структуре представляют собой производное хлорбензамида, содержащее метилиндолиновую группу. Гемодинамический эффект индапамидоподобных диуретиков обусловлен их фармакологическим действием. В частности, индапамид – умеренный салуретический диуретик, связанный с ингибированием реабсорбции Na^+ , Cl^- , H^+ и в меньшей степени K^+ и Mg^{2+} в проксимальных и дистальных канальцах короткого сегмента нефрона. Одновременно индапамид устраняет избыточное содержание ионов натрия в сосудистой стенке (вследствие его высокой липофильности), повышает синтез простагландина E_2 и простаглицлина I_2 , угнетает приток ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудов, что вызывает их дилатацию и снижает их чувствительность к прессорным агентам (катехоламинам, тромбосану). Суммарный гемодинамический эффект индапамида проявляется в виде:

- вазодилатирующего действия;
- уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления;
- снижения системного АД;
- изменения вязкостных свойств крови за счет ингибирования агрегационной активности тромбоцитов.

Воздействие индапамида на АД без существенного влияния на диурез проявляется в суточной дозе 2,5 мг, при увеличении которой диуретический эффект становится доминирующим. По своей гипотензивной активности индапамид превосходит в 30 раз действие спиронолактона, 100 – фуросемида и 300 – хлорталидона при применении в сопоставимых дозах [10].

Одним из идентифицированных антигипертензивных эффектов индапамида является воздействие на почечную продукцию и высвобождение простагландинов, ингибирование образования сосудистого вазоконстриктора тромбосана. Под действием индапамида у больных эссенциальной АГ увеличивалось выделение простагландина E_2 , обладающего вазодилатирующей активностью. *In vitro* был верифицирован эффект ингибирования индапамидом синтеза тромбосана A_2 в тромбоцитах человека и стимулирования выделения вазодилатирующего простаглицлина I_2 [10].

Терапевтическая эффективность индапамидовых диуретиков продемонстрирована в ряде крупных рандомизированных исследований. Отмечена их способность профилактировать развитие ишемической болезни сердца за счет снижения массы миокарда при АГ. Это свойство, нетипичное для других классов диуретиков, делает индапамид уникальным препаратом с кардиопротективным действием, выраженность которого не уступает β -адреноблокаторам и ИАПФ. Особое внимание привлекает тот факт, что индапамидоподобные диуретики не обладают синдромом отмены, не вызывают побочных метаболических нарушений: не оказывают отрицательного влияния на обмен глюкозы и уровень липидов крови. В исследованиях последних лет показано, что индапамид способствует нормализации глюкозного обмена у больных сахарным диабетом типа 2, предотвращая диабетическую нефропатию. Аналогичная закономерность отмечена при исследовании обмена холестерина и триглицеридов у пациентов с дислипотеинемией. Индапамид снижает уровень атерогенного холестерина низкой плотности и триглицеридов, одновременно увеличивая концентрацию липопротеидов высокой плотности [6]. Таким образом, индапамид, сочетая в себе все положительные фармакодинамические, фармакокинетические и экономические достоинства, при отсутствии побочных эффектов других диуретиков является препаратом, перспективным в плане терапевтической тактики у пациентов с АГ и ХСН.

В основе ХСН у большинства больных АГ имеет место нарушение диастолической и систолической функции ЛЖ, поэтому наиболее перспективным является комбини-

рованное лечение ИАПФ и диуретиками. С учетом изложенного для лечения ХСН в сочетании с АГ из тиазидоподобных диуретиков оправдано применение индапамида [6, 8]. Индапамид, снижая уровень внутриклеточного кальция, сохраняя содержание магния, уменьшает ригидность сосудистой стенки и способствует более эффективной релаксации кардиомиоцита в диастолу. При этом увеличивается синтез простаглицлинов, уменьшается агрегация тромбоцитов и выброс тромбоксана A_2 , что суммарно оказывает положительный гемодинамический эффект за счет уменьшения постнагрузки для ЛЖ. Индапамид, улучшая микроциркуляцию в почке, устраняет микроальбуминурию, являющуюся маркером генерализованного поражения сосудов и предиктором сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Одним из значимых исследований эффективности индапамида у больных АГ является HYPET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [11]. Следует отметить, что в протокол включались больные гипертонией в возрасте 80 лет и старше. Пациентам назначался индапамид ретард (1,5 мг) или плацебо. Для контроля АД в дальнейшем при необходимости добавлялся периндоприл в дозе 2–4 мг или плацебо. По результатам исследования в группе активной терапии наблюдалось снижение относительного риска смерти по любой причине на 21%, относительного риска развития сердечной недостаточности – 64%, риска фатальных инсультов – 39%.

Обнадесивающие результаты были получены и в отечественном исследовании, куда включили 60 больных (33 мужчины и 27 женщин) с ХСН II–IV функционального класса (ФК) в сочетании с АГ со средним возрастом $65,9 \pm 1,7$ года [6].

Больные были разделены на 2 группы: 1-я ($n=30$) – группа стандартной терапии ХСН, 2-я ($n=30$) – наряду со стандартной терапией получала индапамид (Арифон® ретард, Servier, Франция) в дозе 1,5 мг/сут в течение 6-месячного периода наблюдения.

На фоне терапии индапамидом отмечено достоверное уменьшение ФК ХСН, а также улучшение фракции выброса ЛЖ. К 6-му месяцу ФК ХСН в обеих группах уменьшился и в 1-й группе составил $2,8 \pm 0,3$ ($p > 0,05$), во 2-й – $2,5 \pm 0,2$ ($p = 0,037$), т.е. в группе исследуемого препарата к концу исследования отмечено достоверное уменьшение ФК ХСН. Отмечена также разнонаправленная динамика ФВ ЛЖ за этот период: в 1-й группе – недостоверное изменение до $37,2 \pm 4,1\%$ ($p > 0,05$), во 2-й – увеличение до $38,5 \pm 4,2\%$ ($p = 0,042$). При анализе изменения уровня NT-pro-BNP через 6 мес терапии в 1-й группе динамика этого маркера тяжести заболевания составила $392,3 \pm 47,8$ пг/мл ($p > 0,05$), а во 2-й – уровень достоверно снижался до $337,5 \pm 39,3$ ($p = 0,044$) [6].

При анализе динамики клинического течения ХСН было отмечено достоверное увеличение дистанции 6-минутного теста ходьбы у больных 2-й группы. По данному показателю группы исходно были сопоставимы. В группе индапамида показатель теста увеличился от $288,7 \pm 19,2$ до $354,6 \pm 22,7$ м ($p = 0,031$), а в 1-й группе не достиг критериев достоверности (исходно дистанция была равна $299,4 \pm 18,8$ м, в конце исследования – $338,4 \pm 32,5$ м ($p > 0,05$)).

По данным суточного мониторинга АД, через 6 мес лечения в группе индапамида у обследованных больных значимо снизились дневное САД (на $25,5$ мм рт. ст.) и ночное САД (на $29,3$ мм рт. ст.), а также дневное (на $12,5$ мм рт. ст.) и ночное диастолическое АД – ДАД (на $15,1$ мм рт. ст.). Стоит отметить, что достоверно снижались показатели АД как днем, так и ночью. В группе контроля дневное САД снизилось на $15,2$ мм рт. ст., ночное САД снижалось на $9,3$ мм рт. ст., дневное ДАД – на $5,8$ мм рт. ст., ночное ДАД снижалось на $3,3$ мм рт. ст. Эти изменения не были статистически достоверными. Таким образом, в группе индапамида отмечалось достоверное снижение цифр АД как дневного, так и ночного. При этом следует отметить, что целевой уровень АД достигнут у

93,3% пациентов на индапамиде, а в группе контроля – у 53,3%. Положительным моментом в лечении индапамидом являлось также и достоверное снижение пульсового АД на 10 мм рт. ст. (в группе контроля – на 9,4 мм рт. ст.). Таким образом, полученные результаты суточного мониторинга АД свидетельствуют о более выраженном гипотензивном эффекте терапии больных с ХСН, включающей индапамид [6].

На фоне применения индапамида ретард не отмечено побочных явлений, в том числе нарушения показателей почечной функции и гликемии.

Таким образом, добавление индапамида к стандартной терапии больных с ХСН с сопутствующей АГ наряду с хорошим гипотензивным эффектом оказывает положительное влияние на течение ХСН с минимальным риском побочных явлений на фоне применения данного препарата.

Еще более впечатляющие результаты, свидетельствующие об улучшении диастолической функции у пациентов с АГ, были продемонстрированы совсем недавно [12].

В параллельном активно контролируемом проспективном открытом рандомизированном исследовании PROBE у 56 пациентов с АГ, сахарным диабетом и нормальной фракцией выброса ЛЖ (57 ± 9 лет, 51% мужчины) изучались параметры артериальной сопряженности, функции ЛЖ и биомаркеры эндотелиальной дисфункции. Пациенты получали или индапамид ретард (1,5 мг/сут), или гидрохлортиазид (25 мг) в добавлении к ИАПФ квинаприлу (10–40 мг/сут). Всем больным проводились эхокардиография, включающая тканевое доплеровское исследование и определение speckle tracking, оценка эндотелиальной потоковой дилатации, артериальной сопряженности в момент включения и через 6 мес терапии.

САД и ДАД достоверно снижались на 15 и 9% в группе индапамида ретард и на 17 и 10% – в группе гидрохлортиазида (все $p < 0,05$). Средние параметры продольной тканевой систолической скорости продольного смещения улучшались соответственно на 7 и 14% в группе индапамида ретард (оба $p < 0,05$) и уменьшались в группе гидрохлортиазида ($p < 0,05$ для межгрупповых различий). Фракция выброса ЛЖ и радиальная систолическая скорость в процессе лечения не изменялись в обеих группах.

В группе индапамида ретард достоверно увеличивались средние значения продольной ранней диастолической скорости и скорости усиления кровотока соответственно на 13 и 31% ($p < 0,05$), при неизменных параметрах в группе гидрохлортиазида ($p < 0,05$ для межгрупповых различий). Точно так же, только в группе индапамида наблюдали улучшение эндотелиальной (увеличение потоковой вазодилатации на 19%, снижение микроальбуминурии – 30%) и артериальной функции (снижение скорости пульсовой волны на 4%) [12].

Таким образом, терапия именно индапамидом ретард, а не гидрохлортиазидом способна улучшать функциональные характеристики, ответственные за развитие диастолических проблем у пациентов с АГ.

С практической точки зрения нам следует четко определить портрет пациента с диастолической дисфункцией ЛЖ и АГ, которому требуется применение индапамида ретард.

В рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, выпущенных в мае 2012 г. Европейским обществом кардиологов, четко говорится о том, что все данные, которые касаются лечения пациентов с ХСН и сохранной систолической функцией, имеют невысокий уровень доказатель-

ности. Ни один из лекарственных препаратов на настоящий момент не доказал своего влияния на смертность именно у этой подгруппы больных с ХСН. Таким образом, если мы стоим на позициях доказательной медицины, то можем говорить о лечении лишь систолической ХСН [7].

Немного спорным, но тем не менее практически важным является разделение всех пациентов с ХСН на клинические сценарии. Это важно для того, чтобы сразу после диагностики можно было назначить грамотную полноценную терапию, направленную как на снижение смертности, так и на улучшение клинической симптоматики. Наиболее часто встречающийся тип пациентов с ХСН в России (около 80%) – это пациент с неэффективно леченной АГ, имеющий сердечное одышку, слабость. У него редко определяются отеки, чаще имеются пастозность нижних конечностей, перебои в работе сердца, кашель. При обследовании у него чаще всего находят диастолическую дисфункцию ЛЖ [11]. На втором месте по частоте – пациент с неэффективно леченной АГ, имеющий сердечное одышку, слабость. У него редко определяются отеки, чаще имеются пастозность нижних конечностей, перебои в работе сердца, кашель. У таких больных выявляется систолическая или смешанная дисфункция ЛЖ [11]. И, наконец, самая малочисленная, но наиболее часто госпитализируемая категория пациентов – с длительным анамнезом АГ, ХСН, перенесенными острым инфарктом миокарда и/или острым нарушением мозгового кровообращения. Характерно самостоятельное снижение АД с быстрым формированием выраженных клинических симптомов декомпенсации. В лечении таких больных важно учитывать не только достижения доказательной медицины, но и индивидуальные клинические особенности, часто быстро меняющиеся даже в течение короткого периода времени [11].

Несомненно, что в настоящее время диуретики являются важной составляющей терапии ХСН. Терапия индапамидом ретард ведет к более эффективному, безопасному и переносимому лечению дисфункции ЛЖ с сохранной систолической функцией у пациентов с АГ.

Литература

1. Management of heart failure. Vol. 1: Medical. Eds: R.Baliga, B.Pitt, M.Givertz. Springer-Verlag, 2008.
2. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Сердечная недостаточность в XXI веке. Тер. архив. 2011; 83 (9): 60–6.
3. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. Heart 2007; 93: 155–8.
4. Мареев В.Ю. и др. Эпоха-ХСН. Журн. Сердечная недостаточность. 2011; 12 (5): 254–62.
5. Psaty B, Lumely T, Furberg C et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. JAMA 2003; 280 (19): 2534–44.
6. Терещенко С.Н., Джагани Н.А., Акимов А.Е. и др. Опыт применения индапамида ретард в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 2: 43–7.
7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012; 33: 1787–847.
8. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр), 2009. Журн. Сердечная недостаточность 2010; 11 (1).
9. Жиров И.В. Место петлевых диуретиков в современных стандартах лечения ХСН. РМЖ. 2012; 25: 1298–304.
10. Passeron J, Pauly N, Desprat J. International multicentre study of indapamide in the treatment of essential arterial hypertension. Postgrad Med J 1981; 57 (Suppl. 2): 57–9.
11. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–98.
12. Ciobanu A, Dulgheru R, Magda S. Vascular effects indapamide SR vs hydrochlorothiazide. Eur J Echo 2011; 12 (Suppl. 2).

— * —

Влияние антагонистов рецепторов ангиотензина II на гипертрофию миокарда левого желудочка, сосудистую эластичность, показатели липидного и углеводного обмена при метаболическом синдроме

С.В. Недогода, А.С. Саласюк, Т.А. Чаляби, И.Н. Барыкина, Д.А. Почепцов, А.А. Ледеяева, В.В. Цома, Е.В. Чумачек
ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава РФ

Резюме

Целью исследования была оценка антигипертензивной эффективности и влияния на метаболические показатели телмисартана и лозартана у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом.

Материалы и методы. В слепое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах (телмисартан против лозартана на протяжении 24 нед) были включены 60 больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом.

Результаты. Выявлены достоверные различия в пользу телмисартана по антигипертензивной эффективности, кардио-, ангио- и нефропротекции и способности улучшить показатели липидного и углеводного обмена. Только телмисартан уменьшает проявления инсулинорезистентности и гиперлептинемии у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. Терапия телмисартаном в отличие от лозартана оказывает выраженное положительное влияние на антропометрические показатели и процент жировых отложений. При оценке переносимости и побочных эффектов в обеих группах последних не зарегистрировано.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, лозартан, телмисартан.

Effect of angiotensin II receptor antagonists on left ventricular hypertrophy, vascular elasticity, and lipid and carbohydrate metabolic parameters in metabolic syndrome

SV.Nedogoda, AS.Salasyuk, TA.Chalyabi, IN.Barykina, DAPocheptsov, AALedyeva, VV.Tsoma, EV.Chumachek

Summary

Aim: to evaluate the antihypertensive efficacy and effects of telmisartan and losartan on metabolic parameters in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome.

Subjects and methods. A blind randomized, controlled, parallel group comparative (telmisartan versus losartan for 24 weeks) trial enrolled 60 patients with arterial hypertension and metabolic syndrome.

Results. Significant differences were found in favor of telmisartan in antihypertensive activity, cardio-, angio-, and nephroprotection and ability to improve lipid and carbohydrate metabolic parameters. Only did telmisartan reduce the manifestations of insulin resistance and hyperleptinemia in patients with hypertension and obesity. Therapy with telmisartan versus losartan exerted a pronounced positive effect on anthropometric parameters and fat deposition rate. The drugs were found to be well tolerated and to cause no adverse reactions in both groups.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, losartan, telmisartan.

Сведения об авторах

Недогода Сергей Владимирович – д-р. мед. наук, проф., проректор по лечебной работе ГБОУ ВПО ВолгГМУ, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ.

Саласюк Алла Сергеевна – аспирант, ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ. E-mail: solarheart7@gmail.com

Чаляби Татьяна Азизовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ. E-mail: byvetvna@yandex.ru

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ. E-mail: irinbarykin@yandex.ru

Почепцов Дмитрий Александрович – аспирант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ. E-mail: family1@yandex.ru

Ледеяева Алла Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ. E-mail: ledy-alla@yandex.ru

Цома Вера Владимировна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Чумачек Елена Валерьевна – аспирант, ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ. E-mail: elena-chumachek@yandex.ru

В настоящее время число лиц с метаболическим синдромом (МС) неуклонно растет. В существующих международных и национальных рекомендациях предпочтение отдается применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и сартанов [1, 10, 12]. Известно, что при артериальной гипертензии (АГ) на фоне МС выявляются выраженная дисфункция эндотелия сосудов: избыток вазоконстрикторов и дефицит вазодилататоров, прежде всего оксида азота, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой системы (высокий уровень лептина), спазм сосудов на фоне увеличения сердечного выброса, усиление реабсорбции натрия в канальцах нефрона (за счет гиперинсулинемии и сдавления почек жировой тканью), задержка жидкости и гиперволемиа, повышенное содержание натрия и кальция в стенке сосудов, ночное obstructивное апноэ.

У подавляющего числа пациентов с АГ и МС имеется инсулинорезистентность. У них наблюдаются раннее поражение органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка – ЛЖ, быстро приводящая к диастоличе-

ской дисфункции миокарда, повышение жесткости крупных артерий, гипоперфузия в почках и микроальбуминурия). Типичными метаболическими расстройствами являются нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) и мочевой кислоты. Все эти особенности существенно влияют на выбор как класса антигипертензивных препаратов, так и наиболее эффективного гипотензивного препарата внутри одного класса, ведь сегодня становится все более очевидным, что так называемый класс-специфический эффект является не более чем мифом [3].

Представляется клинически важным найти препарат «лидер», поскольку пациент с АГ и МС требует не только нормализации артериального давления (АД), но и максимально возможной коррекции всех других модифицируемых факторов риска.

В этой связи было проведено сравнительное исследование антигипертензивной эффективности и влияния на основные факторы сердечно-сосудистого риска (в том числе лептин) лозартана и телмисартана у пациентов с АГ и МС.

Материалы и методы

В клиническое исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет включительно, имеющих индекс массы тела (ИМТ) > 27 кг/м². Нарушение толерантности к глюкозе определяли при ее уровне в плазме крови натощак менее 7 ммоль/л и после перорального приема 75 мг глюкозы 7,8 и более и менее 11,1 ммоль/л. Систолическое АД (САД), определенное методом Короткова, согласно критериям включения должно было быть в положении сидя 140 мм рт. ст. и выше и менее 160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) 90 мм рт. ст. и выше и менее 100 мм рт. ст. В исследование допускалось включение пациентов, не принимавших гипотензивные препараты или после «отмывочного» периода, который составлял 2 нед. Препараты сравнивали в простом слепом рандомизированном сравнительном исследовании в параллельных группах. Пациенты были рандомизированы методом конвертов на 2 группы: участники 1-й принимали лозартан (Козаар, Merck Sharp & Dohme) в суточной дозе 100 мг, 2-й – телмисартан (Микардис, Boehringer Ingelheim) 80 мг на протяжении 24 нед. В каждой группе пациентам были рекомендованы немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни и снижению массы тела (диета, повышение физической активности). Препараты для снижения массы тела ни в одной из групп не использовались.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводились суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), исследование сосудистой эластичности и лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате SpaceLabs 90207 (США). В дневные часы (7:00–23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные (23:00–7:00) – каждые 30 мин. Использовалась специальная манжета для измерения АД у тучных пациентов.

Измерение скорости пульсовой волны (СПВ) осуществлялось с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудование, аналогичное таковому в исследовании Comprior, который автоматически рассчитывал СПВ). За норму при измерении СПВ были приняты значения – до 12 м/с. Индекс аугментации и центральное давление (ЦД) в аорте определяли на приборе Sphygmocor.

ЭхоКГ проводили на приборе ALOKA prosound L7 premier по стандартной методике; уровень лептина в сыворотке крови определяли с использованием стандартных наборов фирмы DSL (США) иммунофермент-

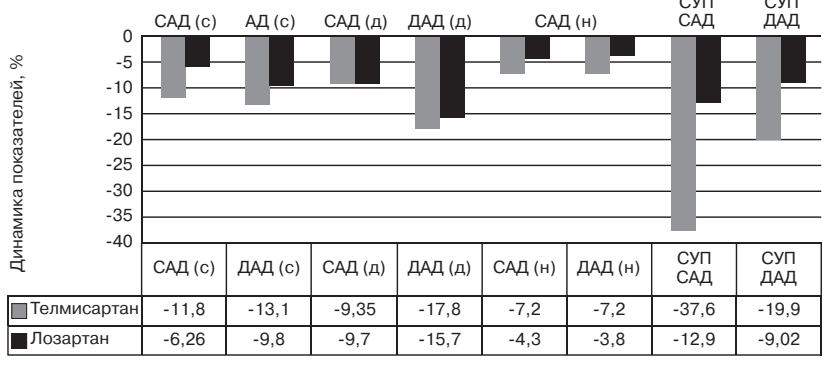
ным анализом; для определения количества жировых отложений использовался OMRON BF-306.

Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V. Devereux $ММЛЖ = 1,04 ((ТМЖПд + ТЗСЛжд + КДР) \cdot 3 - КДР^3) \cdot 13,6$ и индексировали к площади поверхности тела.

ИММЛЖ по формуле $ИММЛЖ = ММЛЖ / \text{площадь поверхности тела}$.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ VMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были

Рис. 1. Динамика изменений АД по СМАД, %.



Примечание. СУП – скорость утреннего повышения, с – среднесуточное, д – среднедневное, н – средненочное.

Рис. 2. Динамика изменений ЭхоКГ-показателей функции сердца, %.

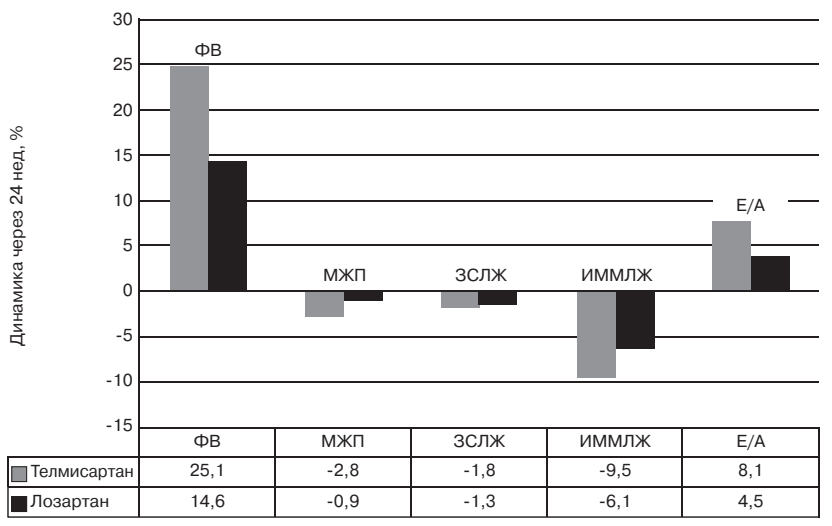
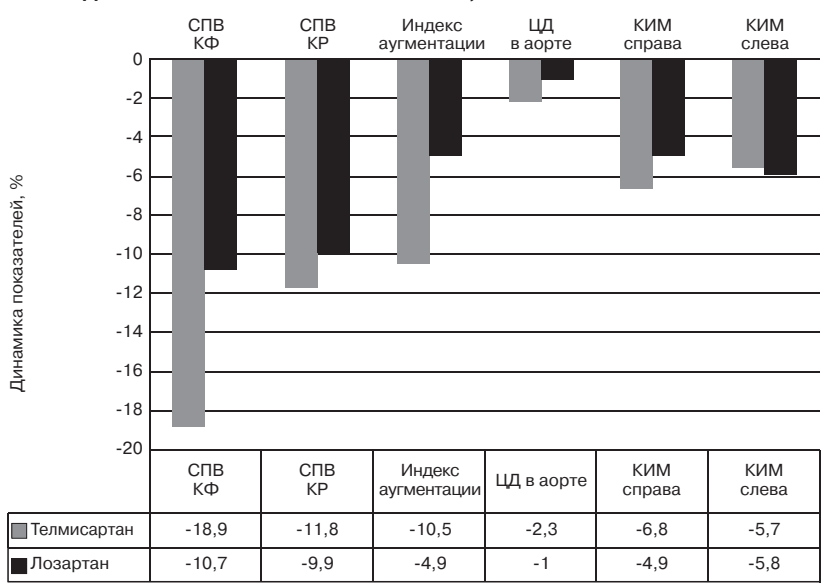


Рис. 3. Динамика изменений показателей СПВ, %.



Примечание. КФ – каротидно-феморальный участок, КР – каротидно-радиальный участок.

протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, будет использован критерий Манна–Уитни. Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера, либо тест χ^2 , в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$. Сравнение межгрупповой эффективности разных методов лечения проводилось с использованием теста Даннетта (Dunnett's test) по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему ($\alpha=5\%$).

Результаты исследования

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно не различались между собой.

В табл. 2 представлена динамика изменений САД и ДАД по данным СМАД на разных вариантах лечения (рис. 1). Общей закономерностью оказалось то, что телмисартан эффективнее, чем лозартан. Так, снижение САД через 24 нед лечения составило 11,8% против 6,3%, причем различие между группами по данным межгруппового анализа было достоверным – $p < 0,05$.

Аналогичная закономерность была выявлена по отношению к ДАД. Необходимо подчеркнуть, что в этом случае лозартан (-9,8%) также существенно проиграл телмисартану.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Телмисартан 80 мг	Лозартан 100 мг
Число пациентов	30	30
Возраст, лет	45,4±8,1	45,9±8,1
Длительность АГ	5,8±3,1	5,7±3,4
Мужчины/женщины	14/6	13/7
Курят/не курят	15/5	13/7
Отягощенный семейный анамнез по АГ и ишемической болезни сердца	9	8
Гиперхолестеринемия	16	16
Микроальбуминурия	7	6
Гипертрофия ЛЖ	17	16

Таблица 2. Динамика показателей СМАД при разных вариантах лечения

Показатель	Телмисартан Исходно/24 нед	Лозартан Исходно/24 нед
САД (с), мм рт. ст.	153,8±13,1/135,6±8,3**	153,4±11,9/143,8±9,1**
ДАД (с), мм рт. ст.	96,9±9,4/84,2±6,5**	96,6±9,1/87,1±7,2**
ЧСС (с), мм рт. ст.	74,2±6,9/72,1±6,7*	72,3±6,1/71,4±6,2*
STD САД (с), мм рт. ст.	15,1±4,1/11,8±3,9**	13,6±3,7/10,9±3,6**
STD ДАД (с), мм рт. ст.	9,6±3,2/9,1±3,1*	9,3±3,1/9,1±2,9
САД (д), мм рт. ст.	157,2±14,1/142,5±13,9**	155,9±12,4/140,8±12,3**
ДАД (д), мм рт. ст.	99,1±8,8/81,5±8,6**	97,6±8,2/82,3±8,1**
ЧСС (д), мм рт. ст.	76,2±6,3/74,4±6,1*	73,4±6,1/72,5±5,9
STD САД (д), мм рт. ст.	14,1±3,9/12,1±3,6*	13,9±3,5/12,4±3,4**
STD ДАД (д), мм рт. ст.	10,9±3,3/8,9±3,1**	9,9±3,2/9,1±3,1**
САД (н), мм рт. ст.	140,2±9,1/130,1±8,8**	138,7±8,9/132,7±8,8**
ДАД (н), мм рт. ст.	88,7±6,5/82,3±6,3**	87,1±6,2/83,8±6,1**
ЧСС (н), мм рт. ст.	73,3±6,1/69,4±5,9	68,9±5,9/68,1±5,7
STD САД (н), мм рт. ст.	9,9±3,3/9,1±3,2*	9,3±3,2/8,4±3,1*
STD ДАД (н), мм рт. ст.	9,1±2,1/8,7±2,1*	9,3±2,2/8,8±2,1*
СУП САД, мм рт. ст./ч	19,4±2,9/12,1±2,6**	17,9±3,1/15,6±2,9**
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	16,1±2,8/12,9±2,6**	13,3±2,4/12,1±2,3**
Найт-пикер, %	15/0*	15/0*
Нон-диппер, %	40/10*	40/10*
Диппер, %	30/85*	25/85*
Овер-диппер, %	15/5*	20/5*

Примечание. STD – вариабельность, ЧСС – частота сердечных сокращений; здесь и далее в табл. 3–6: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением.

Таблица 3. Динамика ЭхоКГ-показателей при разных вариантах лечения

Показатель	Телмисартан Исходно/24 нед	Лозартан Исходно/24 нед
ФВ, %	55,8±5,4/69,8±6,2**	59,4±5,3/68,1±5,9**
Ударный индекс, мл/м ²	39,8±2,8/43,4±2,9**	40,9±3,1/42,9±3,2**
Сердечный индекс, л/мин/м ²	2,2±0,4/2,5±0,5*	2,2±0,4/2,4±0,4*
Конечный диастолический размер, мм	46,9±2,2/45,2±2,1*	47,8±2,3/46,4±2,2*
Конечный систолический размер, мм	31,9±1,8/31,2±1,8	30,2±1,7/31,9±1,8
МЖП, мм	10,8±0,3/10,5±0,2**	10,7±0,3/10,6±0,3**
ЗСЛЖ, мм	10,14±0,42/9,96±0,41**	10,12±0,39/9,99±0,38**
ИММЛЖ, г/м ²	126,2±13,4/114,2±12,9**	122,3±12,9/114,9±12,8**
Е/А	0,87±0,04/0,94±0,04**	0,88±0,04/0,92±0,05**
Время изоволюмического расслабления, мс	86,2±3,8/88,9±3,9*	87,2±3,9/89,1±4,1*
Время замедления диастолического тока крови, мс	202,3±13,1/207,7±13,4*	201,1±13,4/205,9±13,6*
Норма, %	15/30	15/30
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, %	25/20	25/20
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, %	35/30	35/30
Экцентрическая гипертрофия ЛЖ, %	25/20	25/20

Таблица 4. Изменение скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации при разных вариантах лечения

Показатель	Телмисартан Исходно/24 нед	Лозартан Исходно/24 нед
СПВ КФ, м/с	12,2±1,7/9,9±1,4**	12,2±1,9/10,9±1,6**
СПВ КР, м/с	11,9±1,6/10,5±1,5**	12,1±2,2/10,9±1,4**
Индекс аугментации, %	43,7±5,2/39,1±5,1**	41,1±4,1/39,1±4,0**
ЦД в аорте, мм рт. ст.	138,1±5,4/134,9±5,3**	135,9±5,2/134,5±5,1**
КИМ справа, мм	1,03±0,03/0,96±0,02*	1,02±0,03/0,97±0,02*
КИМ слева, мм	1,05±0,03/0,99±0,02*	1,04±0,03/0,98±0,02*

Таблица 5. Динамика биохимических показателей крови при разных вариантах лечения

Показатель	Телмисартан Исходно/24 нед	Лозартан Исходно/24 нед
ОХС, ммоль/л	6,9±2,2/6,3±1,4**	6,6±1,6/6,4±1,2**
ТГ, ммоль/л	3,1±1,1/2,8±0,4**	2,8±1,1/2,7±0,8**
Креатинин, ммоль/л	112,6±13,1/81,1±12,3**	106,1±11,3/92,1±10,9**
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,1±1,1/6,9±0,8*	7,1±1,1/6,9±0,8*
Глюкоза через 2 ч, ммоль/л	10,8±1,5/7,6±0,9*	10,1±1,8/7,8±1,1*
HbA _{1c} , %	6,8±0,3/6,6±0,2	6,7±0,3/6,7±0,2
С-пептид натощак, нмоль/л	1,31±0,5/1,19±0,4*	1,30±0,5/1,24±0,4*
С-пептид постприандиальный, нмоль/л	1,89±0,6/1,71±0,5*	1,87±0,6/1,77±0,5*
Мочевая кислота, ммоль/л	453±43/342±21**	461±53/335±22**
Лептин, нг/мл	25,9±4,2/24,1 ± 3,7	26,7±4,3/22,9 ± 3,9

Таблица 6. Динамика антропометрических показателей при разных вариантах лечения

Показатель	Телмисартан Исходно/24 нед	Лозартан Исходно/24 нед
ИМТ, кг/м ²	31,6±3,1/29,9±1,9**	29,4±3,6/28,9±3,1**
ОТ/ОБ	0,99±0,06/0,82±0,05**	0,96±0,04/0,89±0,05**
Жировые отложения, %	56,6±6,9/39,9±5,2**	51,1±5,2/48,1±4,9**

тану (-13,1%). Телмисартан достоверно лучше по сравнению с лозартаном снижал САД и ДАД в дневное и ночное время, предотвращал утреннее повышение АД и уменьшал его вариабельность на протяжении суток.

В табл. 3 представлена динамика изменений ЭхоКГ-показателей функции сердца. Телмисартан в большей степени, чем лозартан, увеличивал фракцию выброса (ФВ) ЛЖ соответственно на 25,1% против 14,6% (рис. 2). Телмисартан и лозартан снижали толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) соответственно на 2,8 и 0,9%; задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) на 1,8 и 1,3%; индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) соответственно на 9,5 и 6,1%. Улучшение морфометрических показателей ЛЖ ассоциировалось с улучшением показателя Е/А, причем наиболее эффективным оказался телмисартан.

В табл. 4 представлена динамика изменений, характеризующих состояние амортизирующих сосудов, а также эластичного и мышечного типа. Максимальное улучшение эластичности сосудов мышечного и эластичного типа отмечено при терапии телмисартаном. Лозартан в этом плане оказался почти в 1,5 раза менее эффективным препаратом. Наиболее выраженные отличия между исследуемыми препаратами были отмечены по их влиянию на величину индекса аугментации и ЦД в аорте. Так, телмисартан оказался почти в 3 раза эффективнее по нормализации этих показателей, чем лозартан (рис. 3). Все препараты оказывали положительное влияние на толщину комплекса интима-медиа (КИМ), но достоверных различий между сравниваемыми группами не было.

В табл. 5 представлена динамика изменений биохимических показателей. Наиболее выраженное положительное влияние на уровень общего ХС (ОХС), ТГ и креатинина оказывал телмисартан (рис. 4), уровень глюкозы после еды, С-пептида и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) – также телмисартан (рис. 5), мочевой кислоты – лозартан. Влияние на уровень тощаковой глюкозы было сопоставимо в обеих группах.

В табл. 6 представлена динамика изменений ИМТ, показателя объема талии/объема бедер (ОТ/ОБ) и процента жировых отложений на разных вариантах лечения. Наиболее выраженное снижение ИМТ, ОТ/ОБ и жировых отложений отмечалось при лечении телмисартаном (рис. 6).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об имеющихся существенных различиях между препаратами, влияющими на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Безусловным лидером по способности оказы-

вать кардио- и ангиопротективный эффект, улучшать показатели липидного спектра крови и снижать АД является телмисартан.

Обращает на себя внимание тот факт, что по влиянию на толщину КИМ исследуемые препараты оказались практически одинаковыми по эффективности, но при этом только телмисартан существенно улучшил эластичность амортизирующих сосудов.

При оценке переносимости и побочных эффектов в обеих группах

установлено, что при лечении телмисартаном и лозартаном переносимость препаратов была отличная, побочных эффектов не зарегистрировано.

Обсуждение результатов

Взаимосвязь АГ с МС носит двоякий характер. Во-первых, АГ является хорошей «приманкой» для выявления МС. У 50% больных АГ могут быть выявлены разные варианты клинической манифестации МС [4]. Причем, по мнению некоторых ис-

Рис. 4. Динамика изменений биохимических показателей (ОХС, ТГ, креатинин, мочевая кислота), %.

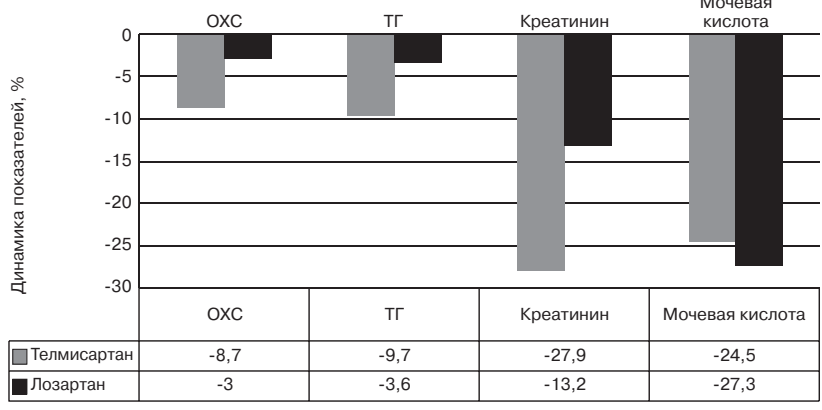


Рис. 5. Динамика изменений биохимических показателей (глюкоза, С-пептид натощак и постпрандиальные уровни, HbA_{1c}), %.

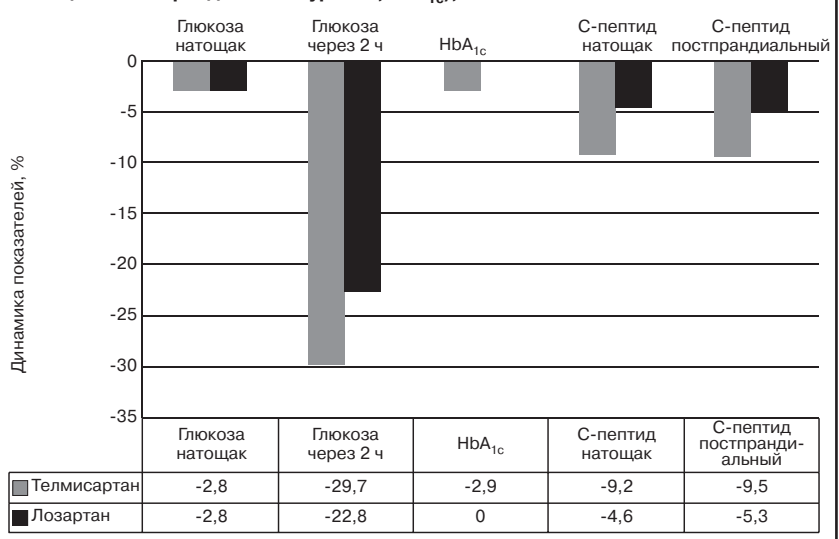
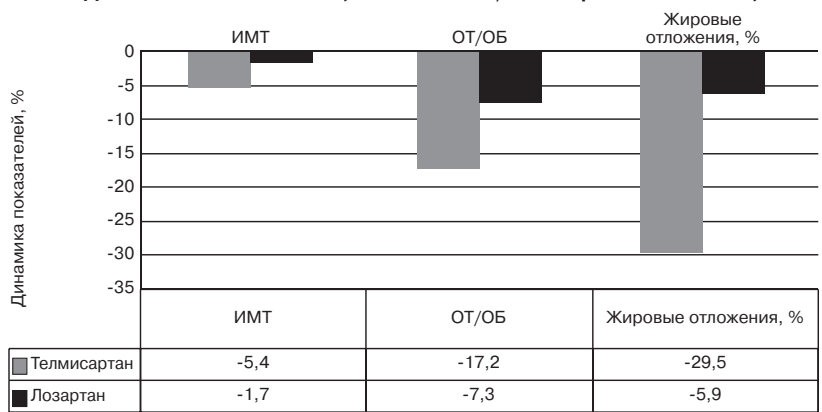


Рис. 6. Динамика изменений ИМТ, показателя ОТ/ОБ и жировых отложений, %.



следователей, нельзя исключить и запускающую роль АГ в патогенезе МС. На ранних стадиях развития гипертензии повышенная активность симпатической нервной системы вторично может индуцировать инсулинорезистентность [5].

С другой стороны, АГ как компонент МС имеет специфические особенности, обусловленные влиянием гиперинсулинемии, такие как: нарушения транспорта ионов, активация симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиленный синтез свободных жирных кислот и дисфункция эндотелия. Образовавшийся замкнутый круг приводит к нарушению гемодинамики и структурно-функциональных параметров органов-мишеней. В частности, при сочетании АГ с метаболическими нарушениями достоверно чаще выявляются концентрическая гипертрофия ЛЖ, нарушения циркадного ритма суточного профиля АД за счет отсутствия ночного снижения САД и ДАД [6].

Известно, что телмисартан по эффективности влияния на метаболические и гемодинамические параметры превосходит других представителей одноименной группы [2]. Результаты рандомизированного двойного слепого исследования метаболических эффектов телмисартана и ирбесартана у пациентов с сахарным диабетом и МС, получавших фиксированную дозу росиглитазона 4 мг на протяжении 12 мес, выявили статистически достоверное снижение HbA_{1c} и уровня глюкозы натощак только в группе телмисартана [7]. Сегодня доказано, что агонисты PPAR- γ улучшают чувствительность к инсулину, уменьшают уровень ТГ и снижают риск атеросклероза. Телмисартан является единственным препаратом, вызывающим выраженную (в 27 раз) активацию этих рецепторов. Ирбесартан активировал их всего в 2–3 раза. Полные агонисты PPAR- γ -рецепторов вызывают их 140-кратную активацию. Телмисартан является единственным представителем своей группы, который вызывает активацию PPAR- γ в концентрациях, которые реально можно достичь в физиологических условиях (1–5 ммоль/л) [3].

Подтверждением клинической значимости этого эффекта являются результаты двойного слепого рандомизированного исследования [8], в которое были включены 40 пациентов с МС и впервые выявленной АГ. Больные получали телмисартан 80 мг или лозартан 50 мг в течение 3 мес. Телмисартан в отличие от лозартана достоверно снижал уровень свободной глюкозы плазмы, концентрацию свободного инсулина плазмы, индекс гомеостатической модели оценки (НОМА-ИР) и уровень HbA_{1c} .

Таким образом, телмисартан обеспечивает селективную и длительную блокаду рецепторов ангиотензина I-го типа и по сравнению с другими блокаторами рецепторов ангиотензина II обладает наивысшей степенью сродства к PPAR- γ -рецептору, что и предопределяет наличие у него клинически значимых положительных отличий от других блокаторов рецепторов ангиотензина, особенно у проблемных пациентов с АГ (МС, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение).

В нашем исследовании с помощью терапии телмисартаном были достигнуты достоверное улучшение антропометрических показателей и уменьшение процента жировых отложений.

Все изложенное позволяет сделать практически однозначный вывод о том, что именно дополнительные свойства телмисартана предопределяют его высокую клиническую эффективность при АГ и ожирении. Что же принципиально отличает телмисартан от лозартана и позволяет именно ему добиться максимального положительного эффекта? На наш взгляд, это большая про-

должительность антигипертензивного эффекта, высокая липофильность и наличие антиатеросклеротического эффекта [3, 9, 11].

В настоящее время все более очевидно, что так называемый класс-специфический эффект антигипертензивных препаратов становится препятствием для их дифференцированного применения, так как нивелирует существенные, а самое главное важные для реальной клинической практики различия между представителями одной и той же группы.

Проведенное исследование показывает, что именно телмисартан в наибольшей степени подходит для лечения АГ при ожирении, так как не только эффективно снижает АД, но и влияет на широкий спектр факторов риска сердечно-сосудистых осложнений при таком сочетании патологий (от нормализации липидного и углеводного обмена до улучшения антропометрических показателей).

Выводы

Терапия телмисартаном больных АГ и ожирением позволяет достичь лучшего контроля АД, чем при использовании лозартана.

Кардио- и ангиопротекция при терапии телмисартаном значительно более выражены, чем при лечении лозартаном пациентов с АГ и МС.

Телмисартан в отличие от лозартана позволяет существенно улучшить показатели липидного, углеводного, пуринового обмена, уменьшить инсулинорезистентность у пациентов с АГ и МС.

Телмисартан в отличие от лозартана оказывает выраженное положительное влияние на один из ключевых адипокинов при ожирении – лептин.

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010.
2. Sasaki T, Noda Y, Yasuoka Y et al. Comparison of the Effects of Telmisartan and Olmesartan on Home Blood Pressure, Glucose, and Lipid Profiles in Patients with Hypertension, Chronic Heart Failure, and Metabolic Syndrome. *Hypertens Res* 2008; 3: 921–9.
3. Benson SC, Persbadsingh HA, ITO CI et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR-modulating activity. *Hypertens* 2004; 43: 1–10.
4. Мамедов МН. Артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной коррекции. *Кардиология*. 2004; 44 (4): 95–100.
5. Julius S et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991; 9 (11): 983–6.
6. Мамедов МН, Горбунов ВМ, Джахангиров ТШ. Суточный профиль АД при метаболическом синдроме: сравнительный анализ эффективности монотерапии энalapрилом и неконтролируемой гипотензивной терапией. *РФК*. 2006; 1.
7. Derosa G, Cicero A, D'angelo D et al. Telmisartan and Irbesartan Therapy in Type 2 Diabetic Patients Treated with Rosiglitazone: Effects on Insulin-Resistance, Leptin and Tumor Necrosis Factor. *Hypertens Res* 2006; 29: 849–56.
8. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 15: 4 (6).
9. Kintscher U, Kappert K. Telmisartan reducing cardiovascular risk. *Clinical Publishing*. Oxford. 2010; 53. Sanchez-Gomar F, Lippi G. Telmisartan as metabolic modulator: a new perspective in sports doping? *J Strength Cond Res* 2012; 26(3): 608–10.
10. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009; 27: 2121–58.
11. Ripley TR, Harrison D. The power to TRANSCEND. *Lancet* 2008; DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61243-X.
12. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.

Возможности агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в лечении больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями: окончательные результаты исследования MERSY

Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва

Резюме

Завершенное в 2008 г. многоцентровое исследование MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic Syndrome population) было посвящено оценке долгосрочной безопасности и эффективности агониста имидазолиновых рецепторов типа I₂ – моксонидина (у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом в общей группе и заранее определенной подгруппе пациенток в постменопаузе). В 2013 г. были опубликованы окончательные международные результаты исследования MERSY, которые показали высокую антигипертензивную активность моксонидина, а также его позитивное влияние на метаболические параметры и массу тела.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертония, ожирение, моксонидин, менопауза.

Use of diuretics in hypertensive patients with metabolic disturbances

Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova

Summary

The multicenter research MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic Syndrome population) finished in 2008 was devoted to an assessment of long-term safety and efficiency of agonist I₂-imidazolin receptors – moxonidine in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome (in the general group and in advance defined subgroup of patients in a postmenopause). In 2013 final international results of the research MERSY which showed high antihypertensive activity of moxonidine, and also its positive influence on metabolic parameters and mass of a body were published.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, obesity, indapamide retard.

Сведения об авторах

Жернакова Юлия Валерьевна – канд. мед. наук, докторант отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Чазова Ирина Евгеньевна – проф., чл.-кор. РАМН, рук. отд. гипертензии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Артериальная гипертония (АГ) – основной фактор риска (ФР) преждевременной смерти, мозгового инсульта, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем глобальный сердечно-сосудистый риск (ССР) часто определяется взаимодействием нескольких факторов, сопутствующих течению АГ. В настоящее время такие ФР, как абдоминальное ожирение, нарушение углеводного, липидного обмена и АГ, объединены в понятие метаболического синдрома (МС), являющегося основным предиктором не только сердечно-сосудистых осложнений, но и сахарного диабета (СД) типа 2. Компоненты МС способствуют более тяжелому течению АГ (причем уровень артериального давления – АД находится в прямой зависимости от их количества [1]) и приводят к более раннему и выраженному поражению органов-мишеней [2].

В настоящее время наиболее распространенной и признанной большинством ученых является гипотеза, согласно которой объединяющей основой МС является первичная инсулинорезистентность и сопутствующая ей системная гиперинсулинемия (ГИ), которые несут компенсаторный характер и направлены на поддержание нормального метаболизма глюкозы [3].

Также установлено, что ГИ, инсулинорезистентность и другие метаболические нарушения, связанные с ожирением, наблюдаются при абдоминальном (центральном или висцеральном) типе ожирения. В адипоцитах висцеральной жировой ткани синтезируется большое количество гормонально активных веществ (лептин, резистин, свободные жирные кислоты, фактор некроза опухоли α , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена-1, ангиотензиноген, ангиотензин II – АТ II,

интерлейкины, простагландины, эстрогены и др.) [4, 5]. Эти вещества оказывают непосредственное влияние на развитие нарушений метаболизма углеводов, липидов, чувствительности к инсулину, а также патологических изменений сердечно-сосудистой системы.

Ключевыми механизмами в генезе АГ при МС служат висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и ГИ. Показано, что проникновение инсулина в больших количествах через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса сопровождается связыванием со специфическими рецепторами нейронов дугообразного и паравентрикулярного ядер, от которых в свою очередь передаются возбуждающие импульсы на симпатические ядра и происходит гиперактивация симпатической нервной системы (СНС). В результате увеличиваются сердечный выброс, частота сердечных сокращений (ЧСС), происходят спазм сосудов и повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [6].

В рострорентролатеральной области продолговатого мозга помимо прочих располагаются α -адренорецепторы и имидазолиновые рецепторы (ИР). Возбуждение α -адренорецепторов приводит к снижению тонуса СНС, уменьшению ОПСС и снижению АД. ИР подразделяются на 3 типа: I₁-рецепторы отвечают за снижение гиперактивности СНС и контроль АД, также при возбуждении этих рецепторов происходит уменьшение реабсорбции натрия и воды в проксимальных каналах нефронов; I₂-рецепторы отвечают за регуляцию высвобождения норадреналина и адреналина из хромаффинных клеток; I₃-рецепторы регулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы [7, 8]. Доказана связь между активностью баро- и хеморецепторов каротидного синуса и аорты и I₁-рецепторами.

В норме при повышении АД возбуждение барорецепторов через воздействие на ИР приводит к снижению симпатической активности, уменьшению ОПСС и на выходе – снижению АД. При ожирении и МС активность ИР снижена.

Высокая активность СНС стимулирует повышенную выработку в почках ренина и вызывает активацию всей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), причем происходит это независимо от внутрипочечной сенсорной системы, регулирующей секрецию ренина почками.

В связи с этим воздействие непосредственно на активность СНС представляется вполне логичной и привлекательной задачей, в результате осуществления которой одновременно происходит блокирование нескольких патофизиологических механизмов, что может способствовать более полному терапевтическому эффекту и максимальному снижению глобального ССР у больных АГ с МС.

Основной целью лечения АГ у пациентов с метаболическими нарушениями является снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них, что может быть достигнуто путем применения антигипертензивных препаратов (АГП), воздействующих сразу на несколько патогенетических механизмов. Именно таким препаратам должно отдаваться предпочтение при выборе лекарственных средств для лечения АГ у пациентов с МС.

Одной из наиболее перспективных групп АГП для лечения пациентов с МС являются агонисты ИР (АИР). Наиболее известным как в нашей стране, так и за рубежом представителем данного класса препаратов является моксонидин (Физиотенз®, «Эбботт Лэбораториз»). Моксонидин снижает активность СНС, вероятно, посредством влияния на центральные ИР ростровентролатеральной области продолговатого мозга [9]. При изучении влияния однократного введения моксонидина на состояние РААС и СНС у больных АГ было показано, что моксонидин в дозе 0,2 или 0,4 мг вызывает достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с плацебо снижение на 20–40% от исходных величин активности ренина плазмы, концентраций адреналина (эпинефрина) и норадреналина (норэпинефрина) как в покое, так и на фоне физических нагрузок [10, 11].

Помимо этого применение моксонидина в течение 1 мес в дозе 0,2–0,4 мг в день сопровождалось достоверным уменьшением ($p < 0,05$ по сравнению с отсутствием лечения) индуцированного физической нагрузкой прироста концентрации катехоламинов у пациентов с АГ [10]. Однократный прием моксонидина в дозе 0,4 мг не повлиял на концентрации предсердного натрийуретического пептида (ПНУП), альдостерона и АТ II в покое у пациентов с АГ, но вызвал снижение концентрации ПНУП при физической нагрузке ($p < 0,04$ по сравнению с исходным показателем) [10].

Кроме того, моксонидин является единственным АГП, в инструкции по применению которого указана его способность повышать чувствительность к инсулину и улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Снижение инсулинорезистентности является важной особенностью действия моксонидина помимо его основного антигипертензивного эффекта. Последнее обусловлено тем, что данный препарат уменьшает симпатическую активность, что ведет к снижению гидролиза жиров, содержания жирных кислот, сокращению доли инсулинорезистентных (тип IIb) волокон в скелетных мышцах, усилению переноса и метаболизма глюкозы. Все это приводит к повышению чувствительности к инсулину и улучшению липидного профиля. Одним из механизмов положительного влияния моксонидина на углеводный обмен является его способность индуцировать экспрессию β -субъединиц рецептора инсулина и белка IRS-1 в тканях экспериментальных моделей, что сопровождается улучшением сигнальных путей инсулина в скелетных мышцах и печени [12].

В литературе имеется большое количество данных, свидетельствующих о позитивном влиянии моксонидина на чувствительность к инсулину. Данные о влиянии моксонидина и метформина на гликемический контроль у

пациентов с избыточной массой тела, АГ 1-й степени, резистентностью к инсулину и нарушением толерантности к глюкозе или СД типа 2, контролируемым диетой, были продемонстрированы в исследовании ALMAZ [13]. Исследование было проспективным открытым многоцентровым в параллельных группах (PROBE-дизайн). Основной целью исследования была оценка влияния препаратов на «площадь под кривой» инсулина при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) после 16 нед лечения в сравнении с исходными данными.

Исследование проводили в 11 российских центрах Москвы, Санкт-Петербурга и Челябинска. После рандомизации пациенты получали либо метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, либо моксонидин в дозе 0,2 мг 2 раза в сутки. Периоду рандомизации предшествовали прескрипционные и скрининговые визиты, во время которых определялись критерии включения и невключения. Исходно в группу моксонидина и метформина включены по 101 пациенту, исследование закончили 95 больных, принимавших моксонидин, и 98 – метформин. Группы пациентов, находившихся на разных режимах лечения, достоверно не различались по возрасту, соотношению мужчин и женщин, индексу массы тела (ИМТ), исходному уровню тощаковой глюкозы, гликированного гемоглобина, систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). СД типа 2 был диагностирован у 36,8% больных в группе моксонидина и у 41,8% в группе метформина.

На фоне назначения моксонидина отмечено уменьшение «площади под кривой» инсулина с $10\,733 \pm 7163$ до 9005 ± 5436 мЕД/мин/л ($p = 0,0523$), в то время как назначение метформина, что было неожиданным, сопровождалось некоторым увеличением этого показателя: с $10\,832 \pm 6706$ до $10\,948 \pm 8135$ мЕД/мин/л.

«Вторичной» целью исследования была оценка влияния препаратов на уровень глюкозы и инсулина, определяемые натощак после 16 нед лечения. Изменения в уровне глюкозы на фоне лечения были различными в группе моксонидина и метформина, разница между группами была статистически достоверной и равнялась $0,35$ ммоль/л в пользу метформина (95% доверительный интервал $-0,61$ – $0,08$ ммоль/л), хотя исходно средние значения уровня инсулина натощак были схожими в 2 группах: $14,0$ ЕД/л в группе моксонидина и $14,25$ ЕД/л в группе метформина.

К концу периода лечения отмечено незначительное снижение уровня инсулина – при назначении моксонидина до 13 (4–75) ЕД/л и при назначении метформина до 13 (4–74) ЕД/л. Концентрация инсулина в плазме крови при проведении ПГТТ на фоне лечения моксонидином достоверно снизилась лишь через 2 ч после нагрузки глюкозой, через 1 и 3 ч это снижение было недостоверным. Назначение метформина достоверно не влияло на уровни инсулина при выполнении ПГТТ. Концентрация глюкозы при проведении ПГТТ достоверно не менялась как после лечения моксонидином, так и на фоне приема метформина. На основании полученных результатов был определен индекс чувствительности к инсулину. Он достоверно увеличивался как при лечении моксонидином, так и при назначении метформина, что указывало на то, что оба препарата достоверно снижают инсулинорезистентность.

Уровень гликированного гемоглобина изначально, как уже отмечалось, был сходным в 2 группах. В группе моксонидина на фоне лечения его уровень достоверно не менялся: к концу наблюдения он составил $6,25 \pm 0,62\%$, в то время как применение метформина привело к достоверному снижению гликированного гемоглобина до $6,05 \pm 0,62\%$. Достоверных изменений показателей липидного спектра на фоне применения как моксонидина, так и метформина не обнаружено.

Как САД, так и ДАД достоверно снижались на фоне назначения и моксонидина, и метформина. В группе моксо-

нидина САД достигло $137 \pm 14,8$ мм рт. ст. (при исходном $143 \pm 7,9$ мм рт. ст.), ДАД – $83 \pm 8,6$ мм рт. ст. (при исходном $86 \pm 7,3$ мм рт. ст.); на метформине – $136 \pm 14,9$ мм рт. ст. (при исходном $141 \pm 7,9$ мм рт. ст.) и $82 \pm 9,6$ мм рт. ст. (при исходном $85 \pm 6,7$ мм рт. ст.) соответственно. Разницы между двумя лекарственными режимами по влиянию на АД не было.

По всей видимости, близость антигипертензивной эффективности моксонидина и метформина обусловлена как невысоким исходным уровнем АД у пациентов, включенных в данное исследование, так и тем, что у них была выраженная инсулинорезистентность (вплоть до СД типа 2), а у такой категории больных гипотензивный эффект метформина, в основе терапевтического действия которого лежит повышение чувствительности тканей к инсулину, выражен больше.

ИМТ достоверно снижался как при назначении моксонидина (с $33,6 \pm 4,7$ до $33,0 \pm 4,42$ кг/м²), так и на фоне лечения метформином (с $34,3 \pm 6,24$ до $33,3 \pm 5,7$ кг/м²). При этом более выраженное снижение данного показателя отмечено при назначении последнего. При анализе переносимости проводимой терапии было установлено, что лечение моксонидином сопровождалось появлением головной боли у 6,9% пациентов, сухости во рту – у 3%, тахикардии и повышением печеночных ферментов – у 2% включенных в исследование. Назначение метформина приводило к возникновению головной боли и тошноты в 3% случаев, диареи – в 5%.

На основании результатов исследования ALMAZ были сделаны следующие выводы: 1) как моксонидин, так и метформин статистически достоверно повышают индекс чувствительности к инсулину; 2) метформин – преимущественно за счет влияния на уровень глюкозы, моксонидин – в основном за счет снижения концентрации инсулина; 3) оба препарата обладают сходным антигипертензивным действием; 4) оба лекарственных режима достоверно снижают ИМТ; 5) метформин, но не моксонидин, достоверно снижает уровень гликированного гемоглобина; 6) ни один из препаратов не влияет на уровень липидов крови; 7) как моксонидин, так и метформин хорошо переносятся, при назначении моксонидина наиболее частыми побочными реакциями являются головная боль и сухость во рту, при применении метформина – головная боль, тошнота и диарея.

В 2008 г. завершилось крупное многоцентровое международное исследование MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic Syndrome population), основной целью которого была оценка долгосрочной безопасности и эффективности моксонидина, назначаемого с целью снижения АД пациентам с АГ и МС (в общей группе и заранее определенной подгруппе пациентов в постменопаузе).

В 2013 г. были опубликованы окончательные результаты исследования MERSY [14], в котором принимали участие центры Австралии, Катара, Чешской Республики, Гон-Конга, Венгрии, Кувейта, Ливана, Малайзии, России, Саудовской Аравии, Объединенных Арабских Эмиратов. Общее число пациентов, включенных в исследование, составило 5879 человек.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; эссенциальная гипертензия любой степени тяжести; МС (IDF 2005):

- центральное ожирение (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин);
- нарушение липидного обмена: повышение уровня триглицеридов (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) или снижение холестерина липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП $1,03$ ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и менее $1,29$ ммоль/л (50 мг/дл) у женщин или лечение холестеринснижающими препаратами;
- повышение АД: САД > 130 и/или ДАД > 85 мм рт. ст., или антигипертензивная терапия (АГТ);
- гипергликемия натощак: глюкоза натощак более $5,6$ ммоль (> 100 мг/дл) или СД типа 2;

Критерии исключения в соответствии с инструкцией по применению препарата:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- противопоказания к назначению Физиотенза (согласно инструкции по применению).

Только для Австралии были определены дополнительные критерии исключения в виде возраста старше 75 лет и впервые выявленной АГ (только при недостижении целевых значений АД на текущей АГТ).

Продолжительность наблюдения составила 6 мес. Моксонидин назначался в дозе 0,2–0,4 мг ежедневно однократно как монотерапия или в составе комбинации, когда текущая АГТ была недостаточной для достижения целевых значений АД. После первого визита контрольный назначался спустя 1–3 мес, и заключительный визит проходил спустя 6 мес от начала терапии. При первом визите моксонидин в дозе 0,2 мг был предписан 1731 пациенту, еще 3635 пациентам моксонидин был назначен в дозе 0,4 мг. Среди 4118 пациентов, данные о которых были известны от первого до последнего визита, 20% ($n=823$) получали моксонидин в дозе 0,2 мг и 76,3% ($n=3143$) – в дозе 0,4 мг в день. Процент пациентов, которые получали моксонидин как монотерапию (19–20%) или как часть многокомпонентной терапии (80–81%), остался постоянным в течение всего исследования.

Причинами назначения моксонидина были впервые выявленная АГ ($n=886$), недостаточная эффективность проводимой АГТ ($n=3885$), плохая ее переносимость ($n=286$), 138 случаев были классифицированы как «другие» причины. Неэффективность текущей АГТ как причина назначения моксонидина чаще относилась к пациентам старше 65 лет, женщинам в периоде постменопаузы, а также пациентам, находящимся на комбинированной многокомпонентной терапии, тогда как диагноз впервые выявленной АГ был более распространен среди пациентов младше 65 лет и у женщин с сохранной менструальной функцией.

Критерии эффективности были определены как достижение уровня АД менее 140/90 мм рт. ст., уровень АД менее 130/80 мм рт. ст. был установлен для пациентов с СД типа 2. «Вторичные» критерии эффективности включали: достоверное изменение в лабораторных параметрах (тощаковая глюкоза, ТГ, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП, креатинин, альбумин мочи), достоверное изменение в параметрах массы тела (ИМТ, окружность талии и бедер, их соотношение).

Основные клинические характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1.

Среднее САД/ДАД до лечения составило $158,3 \pm 13,8/94,1 \pm 8,7$ мм рт. ст. При этом и САД и ДАД было примерно на 4 мм рт. ст. ниже у пациентов моложе 65 лет по сравнению с пациентами старшей возрастной группы ($157,6 \pm 13,5/95,1 \pm 8,4$ мм рт. ст. против $160,3 \pm 14,4/91,6 \pm 9,1$ мм рт. ст.; $p < 0,001$). САД было на ~ 1 мм рт. ст. ниже у женщин с сохранной менструальной функцией по сравнению с женщинами в постменопаузе (САД $157,8 \pm 13,7$ мм рт. ст. против $158,9 \pm 14,1$ мм рт. ст.; $p < 0,001$). Как САД, так и ДАД примерно на 5 мм рт. ст. было выше у пациентов, находящихся на комбинированной терапии по сравнению с пациентами, получающими один лекарственный препарат ($159,2 \pm 14,1/65,0 \pm 13,4$ мм рт. ст. против $154,7 \pm 11,7/60,9 \pm 12,1$ мм рт. ст.; $p < 0,001$).

В течение месяца, предшествующего включению в исследование, большинство пациентов ($n=3506$) для контроля АД получали комбинированную терапию. Наиболее часто применяемыми лекарственными средствами при этом были мочегонные препараты ($n=2277$). Еще 1200 больных получали монотерапию, из них 605 пациентам были назначены ингибиторы

Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Все пациенты	n=5603
Пол (n=5554) Мужчины/Женщины	2793 (50,2%)/2772 (49,8%)
Возраст, лет (n=5554)	
<40	397 (7,1%)
40–49	1045 (18,8%)
50–59	1854 (33,4%)
60–69	1458 (26,2%)
>69	804 (14,5%)
<65	1452 (26,1%)
>65	4102 (73,9%)
Гинекологический статус (n=2615)	
Постменопауза	1856 (71%)
Сохранная менструальная функция	759 (29%)
Рост, M±m, см (n=5464)	168,1±8,9
Масса тела, M±m, кг (n=5464)	91,9±15,6
ИМТ, M±m, кг/м ² (n=5464)	32,5±5,0
Окружность талии, M±m, см (n=5195)	104,6±13,3
Окружность бедер, M±m, см (n=4722)	107,7±13,7
Курение (n=5453)	
Да/нет	1292 (23,7%)/4161 (76,3%)
Тошачковая глюкоза, M±m, ммоль/л	6,8±2,1
ТГ, M±m, ммоль/л	2,4±1,1
Общий ХС, M±m, ммоль/л	5,8±1,1
ХС ЛПВП, M±m, ммоль/л	1,2±0,5
ХС ЛПНП, M±m, ммоль/л	3,5±1,1
Креатинин, M±m, ммоль/л	0,09±0,06
Альбумин мочи, M±m, ммоль/л	92,7±191,6

Таблица 2. Динамика лабораторных и антропометрических показателей на фоне 6 мес лечения моксонидином

Показатели	До	После	Δ
Тошачковая глюкоза, M±m, ммоль/л	6,8±2,1	6,2±1,6	-0,8±1,6
ТГ, M±m, ммоль/л	2,4±1,1	2,0±0,9	-0,6±1,0
Общий ХС, M±m, ммоль/л	5,8±1,1	5,2±0,9	-0,7±1,0
ХС ЛПВП, M±m, ммоль/л	1,2±0,5	1,3±0,5	0,1±0,5
ХС ЛПНП, M±m, ммоль/л	3,5±1,1	3,0±0,9	-0,5±0,9
Креатинин, M±m, ммоль/л	0,09±0,06	0,10±0,07	0,01±0,04
Альбумин мочи, M±m, ммоль/л	92,7±191,6	83,3±205,5	-7,6±153,1
Масса тела, кг	92,0±15,6	90,0±15,3	-2,1±5,4

ангиотензинпревращающего ферментов или антагонисты рецептора ангиотензина II, 199 – получали блокаторы кальциевых каналов, 160 – β-адреноблокаторы, и 142 пациента принимали диуретик. Еще 719 пациентов не получали АГТ.

Диагноз СД типа 2 был определен у 47,1% (n=2623) пациентов из числа включенных в исследование, данные о которых были доступны для анализа (n=5567). СД типа 2 чаще регистрировался у больных старшей (старше 65 лет) возрастной группы по сравнению с лицами моложе 65 лет (54,2% против 44,8%), у пациентов, находящихся на комбинированной терапии, по сравнению с пациентами на монотерапии (51,5% против 28,7%) и у женщин в постменопаузе по сравнению с пациентками с сохранной менструальной функцией (50,5% против 35,2%).

Результаты исследования показали, что число пациентов, достигших целевых значений АД, прогрессивно возрастало от 24,2% (n=1345) на контрольном визите (между 1 и 3-м месяцем) до 41,3% (n=2314) на заключительном визите через 6 мес. Процент таких пациентов был достоверно выше ($p<0,001$) среди больных младшей (моложе 65 лет) возрастной группы по сравнению с больными

старше 65 лет (44,3% против 33,4%), женщин в фертильном периоде по сравнению с пациентками в постменопаузе (52,8% против 38,5%) и среди пациентов, получающих монотерапию, по сравнению с больными, находящимися на комбинированном лечении (55,7% против 37,8%).

САД и ДАД в среднем снизилось на 24,5±14,3 и 12,6±9,1 мм рт. ст. соответственно (рис. 1). Пульсовое давление в среднем уменьшилось на 11,8±12,8 мм рт. ст. (рис. 2). ЧСС снизилась с 79,6±9,1 до 74,1±7,0 уд/мин, в среднем на 5,7±8,2 уд/мин.

На фоне лечения моксонидином были зарегистрированы достоверные изменения всех средних значений лабораторных параметров, кроме креатинина (табл. 2). В процентном соотношении изменения уровня тошачковой глюкозы достоверно не различались между подгруппами, несмотря на разницу абсолютных величин ($p\geq 0,2$). Аналогично не было достоверной разницы между подгруппами по изменениям общего ХС, креатинина и альбумина мочи, тогда как снижение уровня ТГ и увеличение уровня ХС ЛПВП были более выражены в младшей возрастной группе (моложе 65 лет) по сравнению с пациентами старше 65 лет и у женщин с сохранной менструаль-

ной функцией по сравнению с пациентками в постменопаузе ($p < 0,001$). Снижение ХС ЛПНП также было более выражено у лиц моложе 65 лет ($p = 0,007$).

За время лечения средняя масса тела пациентов уменьшилась на $2,1 \pm 5,4$ кг; а ИМТ – на $0,7 \pm 2,0$ кг/м².

Переносимость лечения пациентами была классифицирована как «превосходная», «хорошая», «терпимая» или «плохая» в 44,4, 48,3, 6,4 и 0,9% случаев соответственно. Распределение впечатлений исследователей от лечения было подобным. В течение исследования нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 132 пациентов (2,2% включенных в исследование). Из этих событий 12 (6 пациентов) были классифицированы как серьезные. От общего числа НЯ 55 (28,2%) случаев составили желудочно-кишечные расстройства, 53 (27,2%) случая – расстройства нервной системы (головокружения, головные боли), 10 (5,1%) случаев – поражение кожи (кожные высыпания), общие расстройства – 29 (14,9%) случаев.

Результаты исследования MERSY сопоставимы с предыдущим опытом использования моксонидина для лечения АГ [15–18]. Аналогичные результаты (по снижению САД и ДАД в абсолютных величинах) были получены в исследовании SAMUS [15]. Антигипертензивная эффективность моксонидина, показанная в исследовании MERSY, сопоставима с антигипертензивной активностью других классов препаратов, таких как мочегонные и др., являющихся лекарственными средствами первого выбора.

Недавние исследования, демонстрирующие широкую распространенность рефрактерной АГ среди пациентов с МС, подтверждают необходимость использования большего числа высокоэффективных и безопасных препаратов для лечения АГ у данной категории пациентов [19]. Результаты исследования MERSY свидетельствуют, что АИР, вполне отвечают данной потребности.

В то время как достижение целевых значений АД является одной из основных задач АГТ, потенциальная способность лекарственных веществ не оказывать неблагоприятного воздействия на метаболические параметры, а иногда даже улучшать их, не должна быть упущена из внимания врачей. Согласно результатам исследования MERSY моксонидин уверенно попадает в категорию препаратов с доказанной высокой эффективностью в отношении снижения АД и благоприятным влиянием на метаболические параметры. Несмотря на то что воздействие моксонидина на отдельные лабораторные показатели в настоящем исследовании можно расценивать как скромное, в целом снижение общего ССР является очевидным, что особенно отчетливо выражено у больных с дополнительными неблагоприятными факторами (в старшей возрастной группе, у женщин в постменопаузе и пациентов с устойчивой АГ).

Среднее снижение массы тела на 2,1 кг; зарегистрированное в настоящем исследовании, аналогично более ранним исследованиям моксонидина у пациентов с АГ и МС [15, 20]. Недавний запрет на применение сибутрамина и других лекарственных средств для снижения массы тела у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями делает привлекательным назначение моксонидина пациентам с ожирением и избыточной массой тела [21].

Некоторые исследования показали, что симпатическая гиперактивация играет особую роль в генезе АГ на более ранних стадиях [22–24]. Данные настоящего исследования косвенным образом подтверждают эту теорию, так как антигипертензивный эффект моксонидина был значительно более выражен среди пациентов младшей возрастной группы (моложе 65 лет) по сравнению с пожилыми пациентами. Снижение уровней ХС ЛПНП, ТГ и увеличение уровня ХС ЛПВП также были более выражены у относительно молодых пациентов.

Снижение уровня ТГ и массы тела вместе с улучшением контроля за АД на фоне применения моксонидина [25] может подтверждать, что висцеральное ожирение и дислипидемия являются основными факторами, способствующими развитию рефрактерности к АГТ. Действи-

Рис. 1. Динамика САД и ДАД на фоне 6 мес лечения моксонидином.

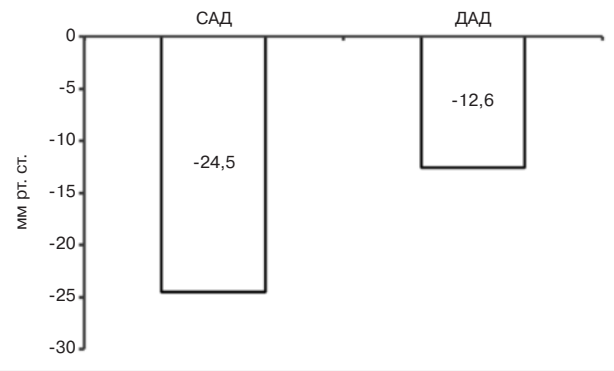
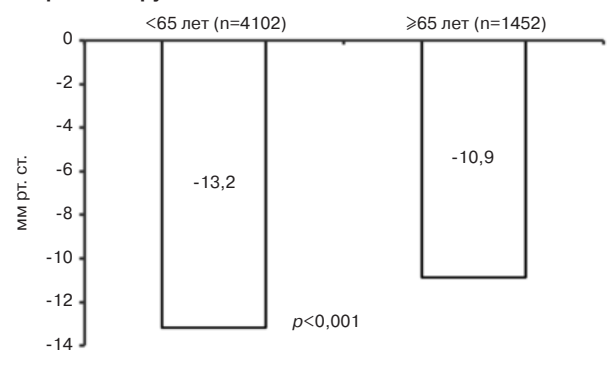


Рис. 2. Динамика пульсового АД на фоне 6 мес лечения моксонидином у пациентов старшей и младшей возрастных групп.



тельно, учитывая, что в настоящем исследовании наблюдались положительные изменения со стороны практически всех метаболических параметров, дополнительная блокада симпатической активности, вероятно, может играть важную роль в антигипертензивной стратегии и преодолении проблемы резистентной АГ даже в условиях МС.

Дополнительным, хотя и косвенным доказательством этого служат данные исследования ALMAZ [13], в котором улучшение чувствительности к инсулину было больше выражено у пациентов с сердечным ритмом более 80 уд/мин, рассматриваемым как индикатор симпатической активности.

В исследовании MERSY моксонидин хорошо переносился в сочетании с АГП 1-й линии, что соотносится с данными других исследований. Все неблагоприятные побочные действия моксонидина соответствовали известным эффектам препарата и предыдущему опыту его назначения. Число нежелательных эффектов моксонидина является обычно самым высоким в течение первых недель лечения и после этого значительно уменьшается.

Независимое решение многих исследователей MERSY начать терапию с дозы менее 0,4 мг в день, возможно, способствовало более высокому переносимости препарата и может быть расценено как пример грамотного титрования дозы лекарственного средства в клинической практике.

В заключение можно сказать, что изучение свойств моксонидина на достаточно большой выборке пациентов с АГ и сопутствующими метаболическими нарушениями показало высокую антигипертензивную эффективность препарата как в составе комбинированной терапии, так и отдельно. Учитывая современные данные, свидетельствующие о том, что приблизительно 70% всех случаев АГ связаны с избыточной массой тела или ожирением, представляется оправданным применение АГП, в основе фармакологического действия которого лежит снижение симпатической гиперактивации, а также обладающего дополнительными позитивными эффектами в отношении массы тела и основных метаболических показателей.

Литература

1. Жерднакова Ю.В. Клиническая характеристика различных вариантов течения метаболического синдрома и возможности влияния антигипертензивной терапии на уровень артериального давления, состояние углеводного, липидного обменов и выраженность ожирения у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012.
2. Шарипова Г.М. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
3. Reaven GM. *Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease.* *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
4. Randle PJ, Garland P, Hales C et al. *The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and metabolic disturbance of diabetes mellitus.* *Lancet* 1963; 1: 785–9.
5. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW et al. *Protection from obesity – induced insulin resistance in mice. Lacking TNF- α function.* *Nature* 1997; 389: 610–4.
6. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. *Insulin resistance in essential hypertension.* *N Engl J Med* 1987; 317: 350–7.
7. Ernsberger P. *Pharmacology of moxonidine: and 11-imidazoline receptor agonist.* *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35 (7 Suppl. 4): s27–41.
8. Rosen P, Obby P, Gleichmann H. *Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose fed rat.* *J Hypertens* 1997; Suppl. 15: s31–8.
9. Ernsberger P, Isbizuka T, Liu S et al. *Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat (SHROB).* *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 139–47.
10. Kirch W, Hutt HJ, Planitz V. *Pharmacodynamic action and pharmacokinetics of moxonidine after single oral administration in hypertension patients.* *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 1088–95.
11. Mitrovic V, Patyna W, Huting J et al. *Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension.* *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 5 (6): 967–72.
12. Friedman JE, Isbizuka T, Liu S et al. *Antihyperglycemic activity of moxonidine: metabolic and molecular effects in obese spontaneously hypertensive rats.* *Blood Press* 1998; Suppl. 3: 32–9.
13. Чазова И.Е., Мычка В.В. *Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом. Результаты исследования ALMAZ. Системные гипертензии.* 2006; 8 (2): 456–65.
14. Chazova I, Schlaich MP. *Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY Study.* *Intern J Hypertens* 2013; 1–9.
15. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. *Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a post marketing surveillance study.* *J Hum Hypertens* 2004; 18: 669–75.
16. Prichard BNC, Simmons R, Rooks J et al. *A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild to moderate hypertension.* *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl. 4): s45–9.
17. Wolf R. *The treatment of hypertensive patients with a calcium antagonist or moxonidine: a comparison.* *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl. 4): s42–4.
18. Trieb G, Jager B, Hughes PR et al. *Long-term evaluation of the antihypertensive efficacy and tolerability of the orally-acting imidazoline 11-receptor agonist moxonidine.* *Eur J Clin Res* 1995; 7: 227–40.
19. Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlini S et al. *Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the global cardio metabolic risk profile in patients with hypertension disease survey.* *J Hypertens* 2008; 26: 2064–70.
20. Chazova I, Almazov VA, Sbyakhto E. *Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin.* *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 456–65.
21. James WP, Caterson ID, Coutinho W et al. *Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects.* *N Engl J Med* 2010; 363: 905–17.
22. Lambert E, Sari CI, Dawood T et al. *Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults.* *Hypertension* 2010; 56: 351–8.
23. Lambert GW, Straznicki NE, Lambert EA et al. *Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome – causes, consequences and therapeutic implications.* *Pharmacol Ther* 2010; 126: 159–72.
24. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL et al. *The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome.* *J Hypertens* 2007; 25: 909–20.
25. Zidek W, Naditch-Brule L, Perlini S et al. *Blood pressure control and components of the metabolic syndrome: the GOOD survey.* *Cardiovasc Diabet* 2009; 8: 51.

* —

Дополнительные возможности антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме

О.А.Кисляк, М.В.Похильченко
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ, Москва

Резюме

Метаболический синдром представляет собой клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий в себя абдоминальное ожирение, нарушения углеводного обмена, жирового обмена, артериальную гипертензию, поражения органов-мишеней. При лечении пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом препаратами первого выбора являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в особенности блокаторы рецепторов ангиотензина, для которых доказаны метаболическая нейтральность, а также способность снижать риск развития сахарного диабета типа 2, в комбинации с антагонистами кальция. Фиксированная комбинация блокатора рецепторов ангиотензина лозартана и антагониста кальция амлодипина обладает дополнительными возможностями влияния на компоненты метаболического синдрома за счет повышения уровня адипонектина и снижения уровня мочевой кислоты.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, мочевая кислота, фиксированные комбинации, лозартан, амлодипин.

Additional possibilities of antihypertensive therapy for metabolic syndrome

О.А.Кисляк, М.В.Похильченко

Summary

Metabolic syndrome (MS) is a clinical and laboratory symptom complex that encompasses abdominal obesity, carbohydrate and fat metabolic disturbances, arterial hypertension (AH), and target organ involvement. The drugs of first choice in the management of patients with AH and MS are renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARB) in particular, when combined with calcium antagonists (CA), which have been proven to be metabolically neutral and able to reduce the risk of type 2 diabetes mellitus. A fixed-dose combination of the ARB losartan and the CA amlodipine has additional capabilities to affect the components of MS due to higher adiponectin and lower uric acid levels.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, uric acid, fixed-dose combinations, losartan, amlodipine.

Сведения об авторах

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии Московского факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Тел. 8 (499) 612-34-44

Похильченко Мария Викторовна – аспирант каф. факультетской терапии Московского факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Метаболический синдром (МС) представляет собой клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий в себя абдоминальное ожирение (АО), а также нарушения углеводного обмена (инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе), жирового обмена (дислипидемию, повышение общего холестерина, гипертриглицеридемию), снижение уровня липопротеидов высокой плотности), артериальную гипертензию (АГ), гипертриглицеридемию, микроальбуминурию, эндотелиальную дисфункцию, повышение фибриногена, увеличение ингибитора активатора плазминогена 1. В настоящее время критерии МС определяются рекомендациями Международной диабетологической федерации (табл. 1) [1].

В качестве основного критерия в данной системе используется АО. Известно, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность возрастают с увеличением массы тела как у мужчин, так и у женщин. Ожирение само по себе предрасполагает к гиперлипидемии, АГ, поэтому лица с избыточной массой тела, как правило, имеют несколько факторов риска, являясь таким образом пациентами с особенно неблагоприятным прогнозом. Наибольшее значение имеет АО, которое определяется окружностью талии и зависит, с одной стороны, от объема висцеральной жировой ткани, а с другой – от объема подкожной жировой ткани. Именно развитие висцерального АО запускает дальнейшие метаболические нарушения. С помощью компьютерной томографии в исследовании J-NOP показано, что отношение висцеральная/подкожная жировая ткань в наибольшей степени связано с развитием трудноконтролируемой гипертензии [2].

Важно и то, что наличие ожирения увеличивает не только риск сердечно-сосудистых заболеваний, но и риск развития сахарного диабета (СД) типа 2 в несколько раз. На основании метаанализа 16 когортных исследований показано, что МС предрасполагает к развитию диабета значительно больше, чем к возникновению сердечно-

сосудистых событий [3]. В недавно опубликованном исследовании M.Salminen и соавт. [4] на основании 9-летнего наблюдения установлено, что соотношение риска СД типа 2 при МС составляет 3,15 (1,89–5,25) при 95% доверительном интервале и достоверности $p < 0,001$.

В связи с этим целями терапии при МС являются, безусловно, все его компоненты, включая АГ, которую зачастую трудно контролировать, дислипидемию, нарушения углеводного обмена и др. В рекомендациях по диагностике и лечению АГ (4-й пересмотр) Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2010 г. [5] говорится, что «пациентам с МС в случае повышения артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст. необходимо назначить антигипертензивные препараты (АГП) и проводить терапию, направленную на устранение АО, инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии». Считается, что препаратами первого выбора для лечения АГ у больных с МС являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а именно – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), для которых доказана метаболическая нейтральность (табл. 2). Это во многом связано с тем, что в развитии АГ при МС важнейшее значение имеет разностороннее влияние инсулинорезистентности и сопутствующих метаболических нарушений на активацию РААС, стимуляцию симпатической нервной системы и задержку жидкости и натрия.

Несмотря на то что оба класса блокаторов РААС могут с успехом использоваться в комбинированной терапии пациентов с АГ и МС, в последнее время более привлекательными препаратами являются БРА. Они не только эффективные патогенетически обоснованные средства для контроля АД, но и способны влиять на другие составляющие МС (нарушение жирового и углеводного обмена). Данный эффект в той или иной мере характерен для большинства БРА, так как блокада РААС сама по себе спо-

Рис. 1. Механизм ангиопротективного действия адипонектина.

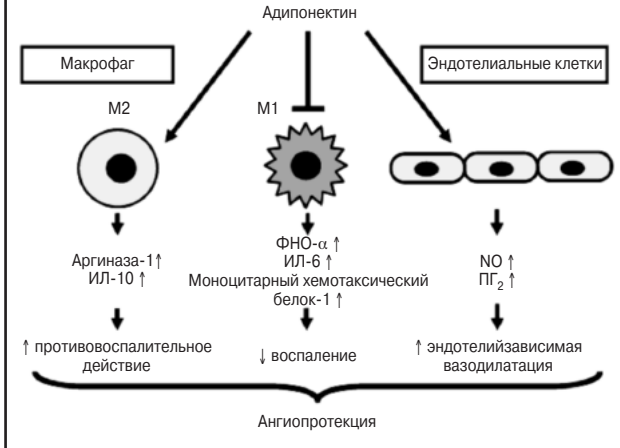
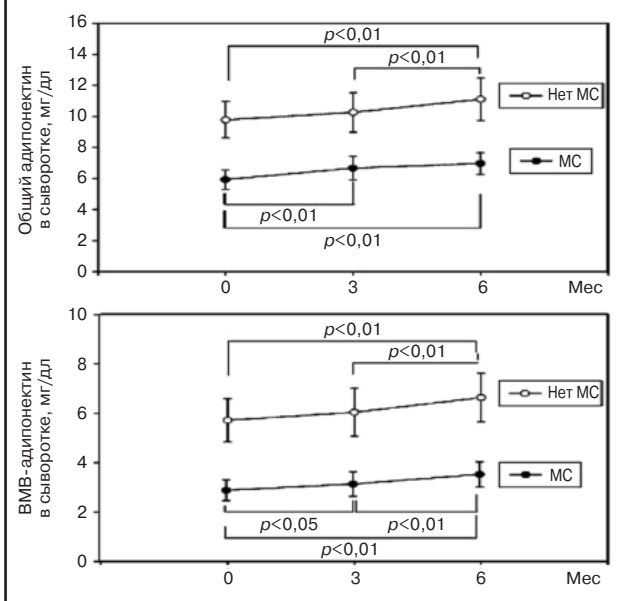


Рис. 2. Влияние лозартана на уровень адипонектина у пациентов с МС.



собна уменьшать инсулинорезистентность. В ряде экспериментальных работ показано, что дифференцировка адипоцитов играет важную роль в возникновении инсулинорезистентности. Она идет преимущественно двумя путями. Ангиотензин (АТ) II способствует переходу преадипоцитов в «большие» адипоциты с низким уровнем дифференцировки, которые в больших количествах продуцируют интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α , что, как известно, оказывает неблагоприятное действие на эндотелиальную функцию, одновременно снижается чувствительность тканей к инсулину. Реализация данных эффектов АТ II осуществляется через АТ₁-рецепторы, экспрессия генов которых значительно повышается при наличии АО [6, 7]. При использовании БРА, избирательно блокирующих именно АТ₁-рецепторы, процесс дифференцировки преадипоцитов принципиально изменяется, они переходят в «малые» адипоциты, характеризующиеся высокой степенью дифференцировки, которые способны продуцировать значительные количества адипонектина, что повышает чувствительность тканей к инсулину и улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию (рис. 1). Некоторые БРА, например телмисартан и ирбесартан, повышают уровень адипонектина, увеличивая активность рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом γ , однако и другие БРА, например лозартан, повышают уровень адипонектина в плазме [8]. Интересно, что лозартан повышает уровень общего адипонектина в крови в основном за счет повышения уровня адипонектина

Рис. 3. Результаты метаанализа W.Elliott, P.Meyer, 2007.

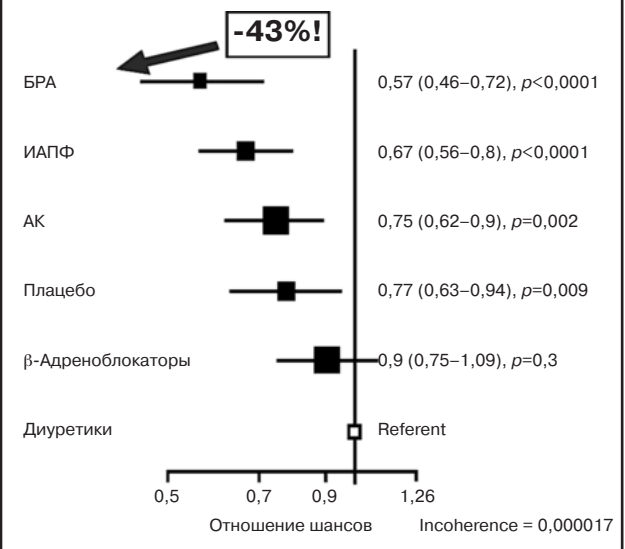
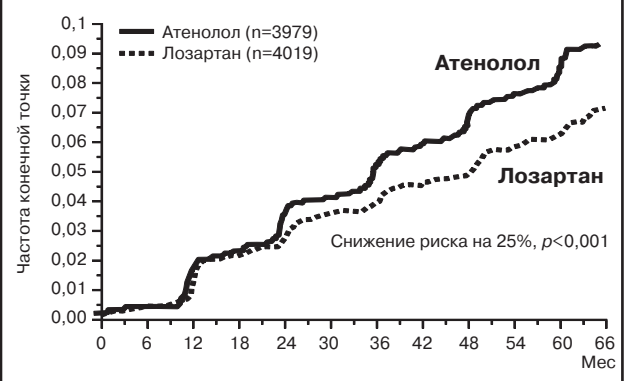


Рис. 4. Случаи манифестации СД в исследовании LIFE.



высокого молекулярного веса (ВМВ-адипонектин), причем это происходит и при МС (с несколько большей достоверностью) и у пациентов с АГ без МС [9] (рис. 2).

Использование БРА можно считать целесообразным при МС еще и потому, что в нескольких метаанализах, в частности W.Elliott, P.Meyer (2007 г.) [10] 22 исследований, в которых участвовали 143 153 пациента, показано, что при лечении БРА риск развития новых случаев СД наименьший в сравнении с другими АГП (рис. 3).

Учитывая, что пациенты с МС являются пациентами высокого риска, антигипертензивная терапия должна быть комбинированной, причем наиболее рациональной комбинацией в данном случае является комбинация блокатора РААС, в первую очередь БРА и антагониста кальция (АК), так как доказано, что эта комбинация хорошо снижает АД, благоприятно воздействует на органы-мишени и уменьшает риск развития СД, поэтому в настоящее время для таких пациентов актуально появление новой фиксированной комбинации лозартана и амлодипина – препарата Амзаар®.

В последнее время появляется все больше фиксированных комбинаций БРА и АК, каждая из которых может с успехом использоваться при лечении пациентов с АГ и МС. Как известно, к комбинированной терапии предъявляется ряд требований. Каждый из компонентов должен быть безопасным и эффективным антигипертензивным средством, у препаратов должен быть разный и взаимодополняющий механизм действия, комбинация препаратов должна приводить к лучшему результату, чем каждый из компонентов в отдельности, препараты должны быть сходными по характеристикам биодоступности и продолжительности действия, комбинация должна демонстрировать усиление органопротективных свойств, уменьшение количества нежелательных явлений и улуч-

Таблица 1. Критерии МС Международной диабетологической федерации

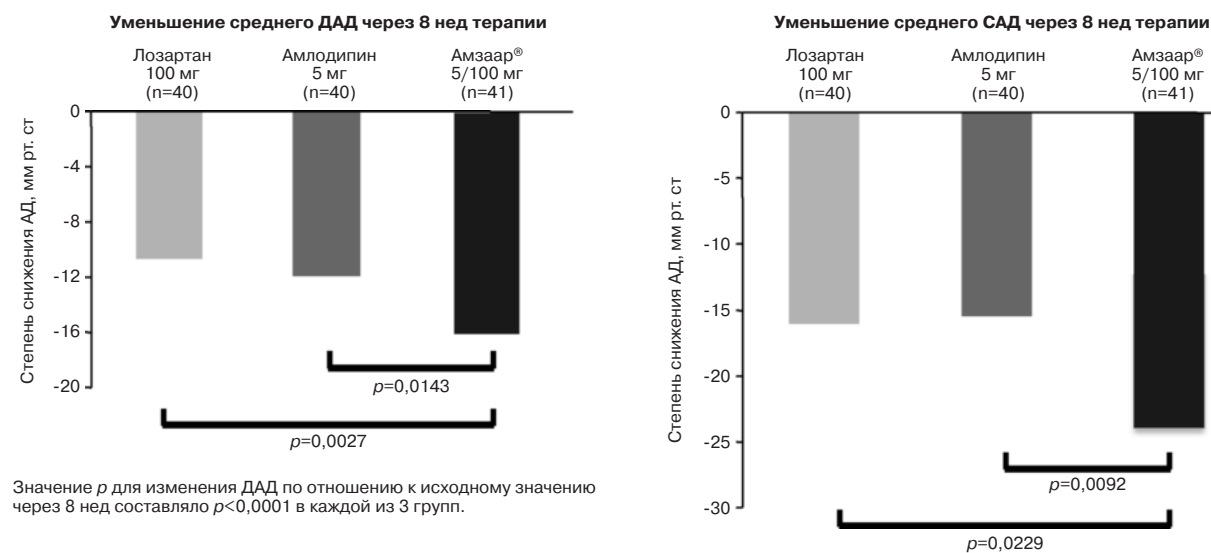
АО: мужчины – более 94 см, женщины – более 80 см (европеоидная раса) или специальные значения для представителей других рас + 2 признака:

- Триглицериды 150 мг/дл и более (1,7 ммоль/л) или специфическое лечение по поводу данного нарушения липидного обмена
- ЛПВП менее 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) для мужчин и менее 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) для женщин или специфическое лечение по поводу данного нарушения липидного обмена
- АД 130/85 мм рт. ст. и более или лечение ранее диагностированной АГ
- Глюкоза натощак 100 мг/дл и более (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный СД типа 2

Таблица 2. Рекомендации по выбору лекарственных препаратов в зависимости от клинической ситуации [5].

Поражения органов-мишеней	
ГЛЖ	БРА, ИАПФ, АК
Поражение почек	ИАПФ, БРА
МАУ	ИАПФ, БРА
Ассоциированные клинические состояния	
ИБС	БАБ, АК, ИАПФ, БРА
Почечная недостаточность/протеинурия	ИАПФ, БРА
МС	БРА, ИАПФ, АК
СД	БРА, ИАПФ

Рис. 5. Амзаар® 100/5 мг эффективнее снижает АД, чем монотерапия лозартаном 100 мг и амлодипином 5 мг.



шение переносимости по сравнению с монотерапией компонентами.

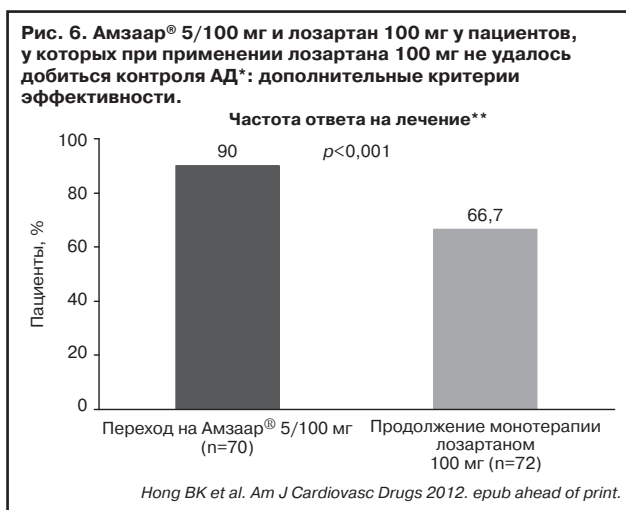
Комбинированные фиксированные препараты имеют много преимуществ. Они обеспечивают простой и удобный режим приема для пациентов, содержат тщательно подобранные медикаментозные средства с разным механизмом действия в выверенных дозах, которые, как правило, более низкие, чем стандартная стартовая доза, что важно для исключения возможности развития гипотонии. Необходимо отметить и тот факт, что применение фиксированных комбинаций повышает приверженность пациентов к лечению. В рекомендациях по диагностике и лечению АГ ВНОК и РМОАГ [5] говорится, что «для комбинированной терапии могут использоваться как свободные, так и фиксированные комбинации препаратов. Однако предпочтение должно отдаваться фиксированным комбинациям АГП, содержащим 2 препарата в одной таблетке. Отказаться от назначения фиксированной комбинации АГП можно только при абсолютной невозможности ее использования».

Входящий в состав препарата Амзаар® БРА лозартан продемонстрировал способность предотвращать развитие СД типа 2. В исследовании LIFE (Losartan Intervention

For Endpoint Reduction in Hypertension Study) лозартан не только доказал выраженную эффективность в плане снижения сердечно-сосудистой заболеваемости, особенно мозгового инсульта, и смертности, но и сократил частоту возникновения новых случаев СД [11]. В этом исследовании наблюдалось 25% снижение риска возникновения СД у пациентов с АГ, получавших лозартан, по сравнению с пациентами, получавшими атенолол, с достоверными различиями между группами ($p < 0,001$). Поскольку снижение АД в обеих группах было одинаковым, это уменьшение риска возникновения диабета является дополнительным преимуществом лозартана помимо контроля АД (рис. 4).

Доказано, что гипотензивная эффективность Амзаара превосходит эффективность его отдельных компонентов (рис. 5). Амзаар® позволяет эффективно контролировать АД, согласно клиническому исследованию целевых уровней АД достигают 9 из 10 пациентов (рис. 6).

Важным достоинством препарата Амзаар®, отличающим его от других фиксированных комбинаций БРА и АК при лечении пациентов с МС, является тот факт, что лозартан (но не его активный метаболит Exp-3174) в наибольшей степени, чем другие БРА, способен снижать уро-



*Пациенты, у которых не удалось добиться диастолического АД < 90 мм рт. ст. после первых 4 нед терапии лозартаном 100 мг.
 **Доля пациентов, у которых удалось достигнуть любой из следующих целей: 1) систолическое АД < 140 мм рт. ст. или диастолическое АД < 90 мм рт. ст.; 2) уменьшение систолического АД на > 20 мм рт. ст. по отношению к исходному значению; 3) уменьшение диастолического АД на > 10 мм рт. ст. по отношению к исходному значению.

вень мочевой кислоты (МК) путем влияния на реабсорбцию уратов в почечных проксимальных канальцах [12]. В исследовании LIFE была продемонстрирована возможность контроля уровня МК с помощью лозартана (рис. 7).

Как известно, повышенный уровень МК на сегодня считается фактором риска развития как сердечно-сосудистых заболеваний, так и хронической болезни почек. В исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) лозартан доказал свои нефропротективные свойства, так как в группе лозартана в сравнении с плацебо было отмечено снижение протеинурии на 35%, снижение риска удвоения сывороточного креатинина на 25%, а также снижение на 28% риска развития терминальной почечной недостаточности [13].

Обычно способность лозартана снижать уровень МК рассматривают как раз в контексте других его нефропротективных свойств. Однако не менее важно использовать влияние лозартана на МК и при лечении пациентов с МС.

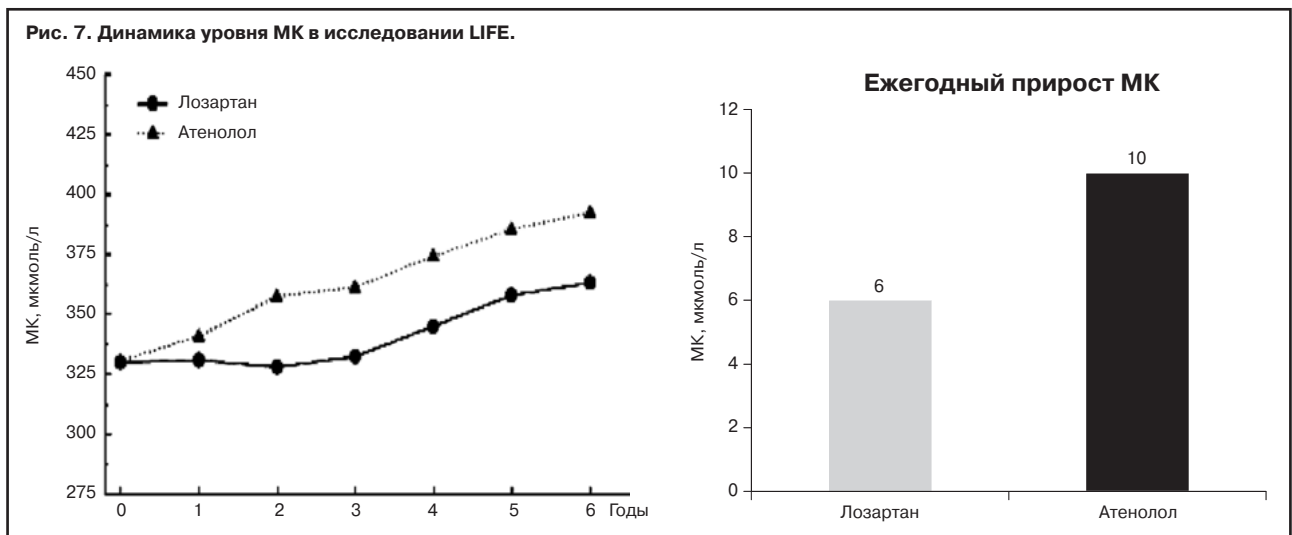
Имеются доказательства того, что МК может играть важную роль при МС. Ранее повышенный уровень МК, выявляемый при МС, связывали с гиперинсулинемией, так как инсулин снижает экскрецию МК. В то же время было замечено, что гиперурикемия часто предшествует гиперинсулинемии и СД, особенно в подростковом и молодом возрасте [14]. В этом возрасте установлена корреляция уровня МК АГ и индекса массы тела, особенно при развитии ожирения. Предполагается, что повышенный уровень МК связан с употреблением фруктозы, которое значи-

тельно выросло в индустриально развитых странах. В свою очередь увеличение потребления фруктозы коррелирует с ростом АГ и ожирения. Показано, что фруктоза является уникальным углеводом, при приеме которого возникает быстрое повышение уровня МК. Данный процесс связан с образованием в гепатоцитах фруктозо-1-фосфата, что сопровождается образованием аденозиндифосфата, который затем метаболизируется в МК [15]. Не исключено, что МК способствует возникновению и прогрессированию проявлений МС. Подтверждением этого служит тот факт, что в эксперименте показано, что медикаментозное снижение уровня МК у животных может способствовать регрессу лабораторных показателей, относящихся к критериям МС. Интересные данные были получены при лечении подростков с АГ 1-й степени и повышенным уровнем МК 6 мг/дл и более аллопуринолом [16]. Нормализация АД была достигнута у 86% пациентов и коррелирована со снижением уровня МК. Нормализацию АД при снижении уровня МК в этом и других исследованиях часто связывают с улучшением функции эндотелия, так как ранее было показано, что повышенный уровень МК способствует формированию эндотелиальной дисфункции за счет угнетения синтеза оксида азота [17].

Таким образом, фиксированная антигипертензивная комбинация БРА лозартана и АК амлодипина Амзаар® может быть рекомендована для лечения пациентов с АГ и МС, так как она обладает высокой гипотензивной активностью, а входящий в ее состав БРА лозартан позволяет снизить риск развития СД, а также имеет ряд дополнительных положительных свойств, таких как способность повышать уровень адипонектина и снижать уровень МК.

Литература

1. Alberti K, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome – a new world-wide definition from the International Diabetes Federation Consensus. *Lancet* 2005; 366: 1059–62.
2. Ishikawa J, Haimoto H, Hoshide S et al. An increased visceral-subcutaneous adipose tissue ratio associated with difficult-to-treatment hypertension in men. *Hypertension* 2010; 28: 1340–6.
3. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes. *Current state of evidence. Diabetes Care* 2008; 31: 1898–904.
4. Salminen M, Kuoppamaki M, Vahlberg T et al. *Diabetes Vasc Disease Res* 2013; 10: 11–7.
5. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010; 3: 5–26.
6. Engeli S, Gorzelniak K, Kreutz R et al. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens* 1999; 17: 555–60.
7. Lucius R, Galliant S, Busche S et al. Beyond blood pressure: new roles for angiotensin II. *Cell Mol Life Sci* 1999; 56: 1008–19.
8. Koh KK, Quon MJ, Han SH et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesteronemic, hypertensive patients. *Circulation* 2004; 110: 3687–92.



9. Ucbida T, Shimizu M, Sakai Y et al. Effects of losartan on serum total and high-molecular weight adiponectin concentrations in hypertensive patients with metabolic syndrome. *J Metabolism* 2008; 57: 1278–85.
10. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
11. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
12. Miura S, Karnik S, Saku K. Angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. *JRAAS* 2011; 12: 1–8.
13. Подзолков В.И., Булатов В.А. Эффективность лозартана у больных артериальной гипертензией с высоким риском

- сердечно-сосудистых осложнений (по материалам исследований LIFE и RENAAL). *Фарматека*. 2004; 6.
14. Oyama C, Takahashi T, Oyamada M et al. Serum uric acid as an obesity-related indicator in early adolescence. *J Exp Med* 2006; 209: 257–62.
15. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F625–F631.
16. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ et al. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 924–32.
17. Атюнина И.В., Ощепкова Е.В., Федорович А.А. и др. Мочевая кислота и функция эндотелия микроциркуляторного русла у больных на ранних стадиях артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2012; 2: 29–33.

Субклиническое поражение сосудов у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением: фокус на артериальную жесткость

М.А. Дружилов¹, В.В. Отмахов¹, Ю.Е. Бетелева¹, В.А. Корнева², Т.Ю. Кузнецова²

¹Медико-санитарная часть УФСБ России по Республике Карелия;

²ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет

Резюме

Цель исследования: оценка показателей сосудистой жесткости у нормотензивных лиц с абдоминальным ожирением и низким или умеренным по данным SCORE сердечно-сосудистым риском (ССР), поиск их корреляции с параметрами кардиоваскулярного ремоделирования, определение пороговых величин показателей сосудистой жесткости, сочетающихся с высокой вероятностью наличия субклинических органических поражений.

Материалы и методы. Обследованы 95 нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением (72 мужчины, средний возраст 44,9±5,1 года). Проводилось триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование артериального давления (АД) с оценкой показателей жесткости артерий монитором BPLab, эхокардиография, лабораторные тесты.

Результаты. Субклиническое поражение сосудов выявлено у 37,9% пациентов, средняя скорость пульсовой волны (СПВ) в аорте составила 7,6±0,6 м/с, максимальная – 10 м/с. Более высокие значения СПВ в аорте и среднесуточного АД в аорте отмечались у пациентов с субклиническим каротидным атеросклерозом (8,0±0,5 м/с против 7,5±0,6 м/с, p<0,05), диастолической дисфункцией левого желудочка (8,0±0,7 м/с против 7,5±0,6 м/с, p<0,05), микроальбуминурией (8,2±0,5 м/с против 7,5±0,6 м/с, p<0,05). СПВ в аорте 8,3 м/с и более и среднесуточное систолическое АД в аорте 111 мм рт. ст. и более сочетались с большей вероятностью наличия субклинических органических поражений.

Заключение. Изучение показателей артериальной жесткости с помощью бифункционального суточного мониторирования АД может стать потенциально простым и воспроизводимым методом оценки вероятности наличия субклинического атеросклероза и высокого ССР, не требующим дополнительных затрат.

Ключевые слова: артериальная жесткость, субклинический каротидный атеросклероз, сердечно-сосудистый риск.

Subclinical vessel lesion in normotensive patients with abdominal obesity: focus on arterial stiffness

MA Druzilov, VV Otmakhov, Yu E Beteleva, VA Korneva, TYu Kuznetsova

Summary

Aim: assessment of arterial stiffness (AS) in patients with abdominal obesity (AO) without arterial hypertension and low cardio-vascular risk (CVR), the analysis of AS correlation with the markers of target organ remodeling, determination of threshold values AS, combined with a high probability target organ damage.

Subjects and methods. 95 normotensive patients with AO were examined (mean age 44.9±5.1 years, 72 men) by following methods: lipid and glucose level, carotid artery ultrasound with intima/media thickness estimation, echocardiography, 24-hour monitoring of blood pressure (BP) with arterial stiffness assessment, obtained by the portable recorder BPLab.

Results. Subclinical arterial lesion was revealed in 37.9%, mean pulse wave velocity (PWV) was 7.6±0.6 m/s, maximum PWV – 10 m/s. PWV and central BP in aorta were higher in patients with subclinical carotid atherosclerosis (8.0±0.5 m/s vs 7.5±0.6 m/s, p<0.05), diastolic dysfunction (8.0±0.7 m/s vs 7.5±0.6 m/s, p<0.05), microalbuminuria (8.2±0.5 m/s vs 7.5±0.6 m/s, p<0.05). PWV≥8.3 m/s and average daily systolic BP in aorta ≥111 mm Hg correlated with subclinical target organ damage.

Conclusion. The study of AS using a bifunctional 24-hour monitoring of BP may be a potentially simple and reproducible method for assessing the probability of the presence of subclinical atherosclerosis and high CVR, requiring no extra cost.

Key words: arterial stiffness, subclinical carotid atherosclerosis, cardio-vascular risk.

Сведения об авторах

Дружилов Марк Андреевич – нач. терапевтического отд-ния стационара МСЧ УФСБ России по Республике Карелия.

E-mail: drmark1982@mail.ru

Отмахов Владимир Вячеславович – врач функциональной диагностики диагностического отд-ния МСЧ УФСБ России по Республике Карелия. E-mail: vv-otmakhov@yandex.ru

Бетелева Юлия Евгеньевна – врач ультразвуковой диагностики диагностического отд-ния МСЧ УФСБ России по Республике Карелия. E-mail: kir@satpro.ru

Корнева Виктория Алексеевна – канд. мед. наук, асс. каф. факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВПО ПетрГУ. E-mail: vikkorneva@mail.ru

Кузнецова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВПО ПетрГУ. E-mail: ete@karelia.ru

Актуальность

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается важной проблемой в области общественного здравоохранения и профилактической кардиологии.

Важнейшим элементом современной системы профилактики развития заболеваний сердца и сосудов и их осложнений является стратификация величины сердечно-сосудистого риска (ССР). Несмотря на достаточно высокую предсказательную способность большого количества существующих шкал оценки величины риска, признать вопрос его стратификации окончательно решенным никак нельзя [1].

Результаты оценки классических факторов риска, основанные на шкалах SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [2], PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) [3], весьма эффективны для прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов, относящихся к группе высокого риска. Однако они зачастую не могут предсказать развитие событий у пациентов, относящихся к группе умеренного риска, но уже нуждающихся в мероприятиях ранней профилактики [4].

В последнее время особый смысл приобрели факты о значении артериальной жесткости в качестве риск-фактора кардиоваскулярных событий и смертности. Ухудшение высокоэластических свойств сосудов может выступать в роли того упущенного фактора, который способен обеспечить более точное прогнозирование.

В Согласительном документе, объединяющем мнение европейских экспертов по вопросам использования параметров артериальной жесткости в диагностическом и лечебном процессе, опубликованном в конце 2006 г., говорится, что измерение параметров жесткости артерий имеет существенные преимущества перед оценкой классических факторов риска, так как прямо отражает реально существующее поражение сосудистой стенки [5]. Базой для такого подхода послужил ряд исследований, доказавших, что жесткость артерий является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой и общей смертности у больных атеросклерозом, артериальной гипертензией (АГ), хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом [5].

В настоящее время повышенная скорость пульсовой волны (СПВ) утверждена в качестве маркера поражения сосудистой стенки и независимого фактора ССР в отечественных и международных рекомендациях по диагностике и лечению АГ [6, 7].

С артериальной жесткостью тесно связано изучение прогностического значения артериального давления (АД) в аорте (центрального АД – ЦАД), для которого в ряде исследований установлено более высокое предсказывающее значение в отношении сердечно-сосудистых исходов по сравнению с АД, традиционно измеряемым на уровне плечевой артерии [8].

Значение характеристик артериальной жесткости и ЦАД у пациентов с АГ подтверждается в недавно опубликованных исследованиях [9–11], что определяет интерес к изучению эффектов разных антигипертензивных препаратов и их комбинаций.

Одно из перспективных направлений научных исследований на сегодняшний день – изучение возможности коррекции повышенной артериальной жесткости у лиц без АГ, но с высоким риском ее развития [12]. Это связано с тем, что изменение параметров жесткости сосудистой стенки нередко предшествует клинической манифестации АГ и имеет прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистых событий [5, 13].

Все больший интерес представляют субклинические поражения сосудов в виде увеличения показателей сосудистой жесткости и толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) брахиоцефальных артерий (БЦА), повышения ЦАД и пульсового давления, развития эндотелиальной дисфункции [14]. Доказано, что повышенная сосудистая жесткость и субклинический атеросклероз могут сосуще-

ствовать или быть двумя независимыми маркерами субклинического сосудистого поражения у пациентов с АГ молодого возраста [15].

При этом взаимосвязь показателей артериальной жесткости и параметров кардиоваскулярного ремоделирования у нормотензивных лиц на сегодняшний день мало изучена.

Целью настоящего исследования являлась оценка показателей сосудистой жесткости с помощью бифункционального суточного мониторирования АД (СМАД) у асимптомных в отношении ССЗ нормотензивных лиц с абдоминальным ожирением (АО) и низким или умеренным по данным SCORE ССР, поиск их корреляции с параметрами кардиоваскулярного ремоделирования и классическими факторами риска, а также определение пороговых величин показателей сосудистой жесткости, сочетающихся с высокой вероятностью наличия субклинических органных поражений.

Материалы и методы

Обследованы 95 нормотензивных пациентов с АО (72 мужчины и 23 женщины в возрасте от 32 до 55 лет, средний возраст составил $44,9 \pm 5,1$ года) на базе терапевтического отделения стационара МСЧ УФСБ России по Республике Карелия.

АО диагностировали по величине окружности талии (ОТ) 94 см и более у мужчин и 88 см и более – у женщин [16]. Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) у мужчин составил $30,8 \pm 3,1$ кг/м², у женщин – $32,7 \pm 3,3$ кг/м², ОТ – $104,5 \pm 6,1$ и $101,4 \pm 8,2$ см соответственно.

Нормотензивными считали пациентов со среднесуточными показателями АД < 130 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и менее 80 мм рт. ст. – для диастолического АД (ДАД) по данным СМАД [7], не находящихся на какой-либо гипотензивной терапии. В исследование не включались пациенты с ассоциированными клиническими состояниями [7], вторичными формами ожирения.

Изучали семейный анамнез ССЗ, анамнез курения, проводилась оценка ССР по шкале SCORE [2].

Протокол лабораторного обследования включал оценку липидного спектра и сахарного профиля, уровня креатинина крови с расчетом показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, полуколичественный анализ мочи на микроальбуминурию (МАУ) диагностическими тест-полосками Микроальбуфан (Erba Lachema).

Всем обследуемым проводились триплексное сканирование БЦА (ТС БЦА), бифункциональное СМАД с оценкой показателей жесткости артерий, эхокардиограмма (ЭхоКГ).

ТС БЦА проводили на аппарате «Logiq 5», линейный датчик 10 МГц, с применением импульсно-волнового режима и режима цветного доплеровского картирования. ТКИМ определялась как расстояние между первой и второй экзогенной линией лоцируемого сосуда согласно методике Pignoli и Salonen [17]. Измеряли ТКИМ билатерально в дистальной трети общей сонной артерии (ОСА), в области бифуркации ОСА и проксимальной трети внутренней сонной артерии (ВСА). За максимальную величину ТКИМ принимали наибольшее значение среди указанных локализаций, пороговым для ТКИМ в дистальной трети ОСА считали 0,9 мм. Критериями наличия атеросклеротической бляшки (АБ) в БЦА считали локальное утолщение участка артерии более чем на 0,5 мм или на 50% в сравнении с окружающими участками или утолщение участка артерии более чем 1,3 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [7].

СМАД проводили с помощью монитора ВРlab «МнсДП-3», ООО «Петр Телегин». Анализировали среднесуточные значения САД, ДАД и их вариабельности, суточные индексы АД. Анализ жесткости артерий и ЦАД выполнялся с использованием технологии Vasotens [18], оценивались следующие показатели: Pulse Wave Velocity (PWV_{ao}) – СПВ в аорте (м/с), Augmentation index (Aix) – индекс аугмента-

ции (прироста пульсовой волны); СА_{до} и ДА_{до} – систолическое и диастолическое ЦАД, Augmentation index (Aix_{ao}) – индекс аугментации в аорте.

ЭхоКГ проводили на аппарате «Logiq 5», датчик 3,5 МГц, в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Толщину стенок левого желудочка (ЛЖ) и размеры полостей сердца определяли из парастернальной позиции по длинной и короткой оси ЛЖ. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле R.Devereux. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался как соотношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ – площадь поверхности тела, определяемая по формуле D.DuBois. За гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) принимались значения ИММЛЖ, равные или превышающие 116 и 96 г/м² у мужчин и женщин соответственно [19]. ГЛЖ расценивалась как субклиническое поражение сердца при ИММЛЖ, равном или превышающем 125 и 110 г/м² у мужчин и женщин соответственно. Диастолическую функцию ЛЖ исследовали по стандартной методике с использованием импульсно-волнового доплера. Рассчитывали показатели трансмитрального потока в диастолу в апикальной четырехкамерной позиции (IVRT – время изоволюметрического расслабления желудочков, DT_e – время замедления пика E трансмитрального диастолического потока, E/A – соотношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков), оценивались скоростные показатели кровотока из правой верхней легочной вены. За нарушение диастолической функции ЛЖ принимали отклонение от нормы всех трех указанных показателей.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 6,1. Описательная статистика выполнена с использованием средних арифметических значений и стандартных отклонений. Значимость различий между группами проверялась с помощью t-теста Стьюдента, непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 отражены демографические, клиничко-анамнестические и лабораторно-инструментальные характеристики исследуемой группы пациентов.

Анамнез курения отмечался у 62 (65,3%) человек, индекс курильщика составил в среднем $19,7 \pm 7,8$ пачко-лет. У 31 (32,6%) пациента имелся семейный анамнез ССЗ, в 9 (9,5%) случаях – ранних ССЗ.

Нарушение углеводного обмена (НУО) выявлено у 21 (22,1%) пациента, из них в 9,5% случаев – впервые выявленный сахарный диабет типа 2, в 66,6% – нарушенная толерантность к глюкозе и повышение гликемии натощак в равных долях.

С учетом оптимальных уровней показателей липидного спектра крови для лиц без ССЗ у 81 (82,3%) пациента была выявлена дислипидемия, которая у 44 (54,3%) обследуемых носила смешанный характер.

Двукратное снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² отмечено у 2 (2,1%) пациентов, в 54 (56,8%) случаях СКФ была менее 90 мл/мин/1,73 м², составив в среднем у мужчин $75,6 \pm 7,4$ мл/мин/1,73 м², у женщин – $70,0 \pm 9,0$ мл/мин/1,73 м². У 7 (7,4%) пациентов была диагностирована МАУ.

По данным ТС БЦА у 12 (12,6%) обследуемых выявлена АБ, из них у 4 (33,3%) – множественные АБ, у 2 (16,7%) – АБ со стенозированием просвета сосуда на 30–40%. ТКИМ в дистальной трети ОСА превышала 0,9 мм у 7 (7,4%) пациентов (средняя – $1,01 \pm 0,04$ мм), максимальная ТКИМ БЦА – у 21 (22,1%) пациента (средняя – $1,13 \pm 0,11$ мм). В целом субклиническое поражение сосудов по данным ТС БЦА выявлено у 30 (31,6%) человек.

По данным ЭхоКГ 26 (27,4%) пациентов имели ГЛЖ, средние показатели ИММЛЖ составили $125,3 \pm 9,4$ и $116,8 \pm 15,8$ г/м² у мужчин и женщин соответственно в сопоставлении с аналогичными показателями в группе лиц без ГЛЖ – $99,9 \pm 10,6$ и $81,8 \pm 9,2$ г/м². У 12 (12,6%) пациен-

тов ГЛЖ была расценена как субклиническое поражение сердца, средние показатели ИММЛЖ составили 135,0±8,4 и 125,7±14,1 г/м² у мужчин и женщин соответственно. У 14 (14,7%) пациентов выявлены признаки диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ.

В целом по группе 39 (41,1%) человек имели признаки субклинического поражения органов-мишеней (СПОМ): АБ в БЦА, ТКИМ БЦА>0,9 мм, МАУ, ГЛЖ, снижение СКФ<60 мл/мин/1,73м².

По данным бифункционального СМАД у 32 (33,7%) пациентов показатель средней СПВ в аорте превышал 7,9 м/с, у 13 (13,7%) – 8,3 м/с. Максимальное значение СПВ в аорте составило 10 м/с. Имели нарушение суточного ритма АД 25 (26,3%) пациентов (68% – nondipper, 32% – nightpeaker).

Нами проанализированы показатели СМАД и ЦАД, артериальной жесткости в зависимости от возраста, величины ИМТ, наличия СПОМ (в целом и по отдельным составляющим), а также классических факторов ССР (курение, отягощенная наследственность, дислипидемия, НУО).

Данные о средних среднесуточных показателях ЦАД приведены в табл. 2.

По результатам СМАД не было выявлено различий по анализируемым показателям в зависимости от возраста, величины ИМТ, наличия классических факторов риска (курение, отягощенная наследственность, дислипидемия, НУО), а также ГЛЖ и ТКИМ БЦА, превышающей 0,9 мм.

У пациентов с АБ в БЦА определялись достоверно более высокие значения среднесуточного САД (121,5±3,4 мм рт. ст. против 118,1±5,7 мм рт. ст., *p*<0,01), ДАД (75,8±3,2 мм рт. ст. против 73,3±4,0 мм рт. ст., *p*<0,05), систолического ЦАД (111,7±2,7 мм рт. ст. против 107,7±4,8 мм рт. ст., *p*<0,001). Аналогичная закономерность была выявлена для пациентов с МАУ и признаками ДД ЛЖ по данным ЭхоКГ. Так, у пациентов с МАУ средние значения САД составили 122,3±3,5 мм рт. ст. против

118,2±5,6 мм рт. ст., *p*<0,05; ДАД – 76,9±2,9 мм рт. ст. против 73,4±4,0 мм рт. ст., *p*<0,05; систолического ЦАД – 112,0±4,0 мм рт. ст. против 107,9±4,7 мм рт. ст., *p*<0,05; диастолического ЦАД – 76,7±2,8 мм рт. ст. против 73,3±3,8 мм рт. ст., *p*<0,05. У пациентов с признаками ДД ЛЖ средние значения ДАД составили 75,9±3,2 мм рт. ст. против 73,2±4,0 мм рт. ст., *p*<0,05; систолического ЦАД – 110,3±4,0 мм рт. ст. против 107,9±4,8 мм рт. ст., *p*<0,05; диастолического ЦАД – 75,8±3,5 мм рт. ст. против 73,1±3,7 мм рт. ст., *p*<0,05.

При дополнительном анализе показателей вариабельности АД и ЦАД достоверно большие значения были получены у пациентов с ИМТ, равным или превышающим 30 кг/м². Так, вариабельность САД у данной категории пациентов составила 12,4±3,1 мм рт. ст. против 11,0±2,7 мм рт. ст., *p*<0,05; ДАД – 11,0±2,4 мм рт. ст. против 9,7±2,4 мм рт. ст., *p*<0,05; систолического ЦАД – 11,4±2,7 мм рт. ст. против 9,8±2,5 мм рт. ст., *p*<0,01; диастолического ЦАД – 11,3±2,6 мм рт. ст. против 10,0±2,6 мм рт. ст., *p*<0,05.

В табл. 3 приведены показатели артериальной жесткости – средней СПВ в аорте и аугментационных индексов (Aix, Aixao).

Достоверно большие значения средней СПВ в аорте были выявлены у пациентов с АБ в БЦА (8,0±0,5 м/с против 7,5±0,6 м/с, *p*<0,05), признаками ДД ЛЖ (8,0±0,7 м/с против 7,5±0,6 м/с, *p*<0,05), МАУ (8,2±0,5 м/с против 7,5±0,6 м/с, *p*<0,05). Достоверно большие величины индексов аугментации были характерны для пациентов старшей возрастной группы (Aix -29,7±16,7% против -44,9±14,0%, *p*<0,01; Aixao 9,1±12,1% против 3,0±9,0%, *p*<0,01), с ИМТ, равным или превышающим 30 кг/м² (Aix -34,0±18,0% против -44,3±14,8%, *p*<0,01; Aixao 7,8±11,6% против 2,4±9,7%, *p*<0,05), с ГЛЖ (Aix -25,8±21,4% против -39,8±16,2%, *p*<0,05).

При дополнительном анализе аугментационных индексов выявлены достоверно большие значения параметров, характеризующих величину отраженной вол-

Таблица 1. Характеристики исследуемой группы пациентов (n=95)

Возраст, лет	44,9±5,1
Мужской пол, %	75,8
ИМТ, кг/м ²	31,3±3,3
Курильщики, %	65,3
Индекс курильщика, пачко-лет	19,7±7,8
Семейный анамнез ССЗ, %	32,6
Среднее среднесуточное САД, мм рт. ст.	118,5±5,5
Среднее среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	73,6±4,0
Нарушение суточного ритма АД, %	26,3
НУО, %	22,1
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±1,1
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,4±1,1
Триглицериды, ммоль/л	1,9±1,1
СКФ, мл/мин/1,73м ²	88,9±22,0
МАУ, %	7,4
АБ в БЦА, %	12,6
ТКИМ ОСА, мм	0,69±0,13
ТКИМ БЦА, мм	0,82±0,21
ИММЛЖ, г/м ²	103,5±16,9
ГЛЖ, %	27,4
СПОМ, %	41,1
Признаки ДД ЛЖ, %	14,7
СПВ в аорте, м/с	7,6±0,6

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Таблица 2. Средние среднесуточные показатели АД и ЦАД в соответствии с критериями деления группы пациентов

Критерий деления группы	САД _{до} , мм рт. ст.	ДАД _{до} , мм рт. ст.
Возраст 36–45 лет (n=44)	107,3±4,3	73,3±3,5
Возраст 46–55 лет (n=47)	109,1±5,0	73,8±4,1
ИМТ<30 (n=37)	107,6±4,3	73,7±3,5
ИМТ≥30 (n=58)	108,7±5,0	73,4±4,0
АБ в БЦА+ (n=12)	111,7±2,7**	75,3±3,5
АБ в БЦА- (n=83)	107,7±4,8**	73,3±3,8
ТКИМ БЦА>0,9 мм (n=21)	109,9±5,7	73,9±4,5
ТКИМ БЦА≤0,9 мм (n=73)	107,7±4,3	73,4±3,6
ГЛЖ+ (n=12)	110,3±4,5	74,4±4,0
ГЛЖ- (n=83)	107,9±4,7	73,4±3,8
ДД ЛЖ+ (n=14)	110,3±4,0*	75,8±3,5*
ДД ЛЖ- (n=81)	107,9±4,8*	73,1±3,7*
МАУ+ (n=7)	112,0±4,0*	76,7±2,8*
МАУ- (n=88)	107,9±4,7*	73,3±3,8*

* $p<0,05$; ** $p<0,001$.

Таблица 3. Показатели артериальной жесткости в соответствии с критериями деления группы

Критерий деления группы	Средняя СПВ в аорте, м/с	Aix, %	Aix _{до} , %
Возраст 36–45 лет (n=44)	7,5±0,7	-44,9±14,0**	3,0±9,0**
Возраст 46–55 лет (n=47)	7,7±0,6	-29,7±16,7**	9,1±12,1**
ИМТ<30 (n=37)	7,6±0,7	-44,3±14,8**	2,4±9,7*
ИМТ≥30 (n=58)	7,5±0,6	-34,0±18,0**	7,8±11,6*
АБ в БЦА+ (n=12)	8,0±0,5*	-31,2±19,5	10,4±13,5
АБ в БЦА- (n=83)	7,5±0,6*	-39,0±17,1	5,0±10,7
ТКИМ БЦА>0,9 мм (n=21)	7,7±0,6	-36,8±19,2	4,5±12,2
ТКИМ БЦА≤0,9 мм (n=73)	7,5±0,7	-38,4±17,1	6,0±10,9
ГЛЖ+ (n=12)	7,7±0,6	-25,8±21,4*	12,4±13,3
ГЛЖ- (n=83)	7,6±0,7	-39,8±16,2*	4,7±10,5
ДД ЛЖ+ (n=14)	8,0±0,7*	-37,3±18,9	10,9±11,1
ДД ЛЖ- (n=81)	7,5±0,6*	-38,1±17,4	4,8±11,0
МАУ+ (n=7)	8,2±0,5*	-38,4±19,7	11,1±10,9
МАУ- (n=88)	7,5±0,6*	-44,7±17,6	5,2±11,1

* $p<0,05$, ** $p<0,01$.

ны, у пациентов с СКФ<90 мл/мин/1,73 м² (Aix -35,1±18,5% против -41,9±15,4%, $p<0,05$), нарушением суточного ритма САД, n=23 (Aix -31,1±16,6% против -40,6±17,7%, $p<0,05$), и ДАД, n=14 (Aix -27,9±19,9% против -40,0±16,9%, $p<0,05$; Aix_{до} 12,9±13,6% против 4,2±10,1%, $p<0,05$).

Нами проанализированы значения параметров кардиоваскулярного ремоделирования в зависимости от превышения определяемых у пациентов средней СПВ в аорте и среднесуточного систолического ЦАД выбранных пороговых величин 8,3 м/с и 111 мм рт. ст. соответственно. Данные представлены в табл. 4.

У пациентов со средней СПВ в аорте, равной или превышающей величину 8,3 м/с, достоверно чаще выявлялись МАУ (30,8% против 3,7%, $p<0,05$), АБ в БЦА (38,5% против 8,5%, $p<0,05$), СПОМ в целом (69,2% против 36,6%, $p<0,05$), а также более высокие параметры, характеризующие артериальную жесткость (Aix -24,2±17,5% против -40,2±16,5%, $p<0,01$; Aix_{до} 17,2±10,3% против 3,8±10,2%, $p<0,001$; САД_{до} 110,4±4,1 мм рт. ст. против 107,9±4,8 мм рт. ст., $p<0,05$). Те же закономерности наблюдались при

анализе группы пациентов со среднесуточным систолическим ЦАД, равным или превышающим 111 мм рт. ст.: достоверно чаще выявлялись МАУ (17,1% против 1,7%, $p<0,05$), АБ в БЦА (25,7% против 5,0%, $p<0,05$), СПОМ в целом (57,1% против 31,7%, $p<0,05$), определялись более высокие параметры сосудистой жесткости (СПВ в аорте 7,8±0,5 м/с против 7,4±0,7 м/с, $p<0,01$; Aix -31,7±17,7% против -41,7±16,4%, $p<0,01$; Aix_{до} 9,0±11,2% против 3,7±10,8%, $p<0,05$).

Обсуждение результатов

Одновременно ряд крупных исследований последнего десятилетия доказал, что увеличенная жесткость артерий – это независимый предиктор развития ССЗ и сердечно-сосудистой смертности [5], показана ее высокая прогностическая значимость на доклинических стадиях развития ССЗ [20]. Параметры, непосредственно характеризующие артериальную жесткость, имеют самостоятельное значение для прогнозирования кардиоваскулярных событий [5, 9–11].

Среди разных методов оценки артериальной жесткости показатель СПВ на участке от сонной до бедренной

Таблица 4. Параметры кардиоваскулярного ремоделирования в зависимости от превышения средней СПВ в аорте и среднесуточного систолического ЦАД выбранных пороговых величин

Параметр	СПВ в аорте $\geq 8,3$ м/с (n=13)	СПВ в аорте $< 8,3$ м/с (n=82)	САД _{ао} ≥ 111 мм рт. ст. (n=35)	САД _{ао} < 111 мм рт. ст. (n=60)
МАУ, %	30,8*	3,7*	17,1*	1,7*
АБ в БЦА, %	38,5*	8,5*	25,7*	5,0*
СПОМ, %	69,2*	36,6*	57,1*	31,7*
ДД ЛЖ, %	30,8	12,2	22,9*	6,7*
СПВ в аорте, м/с			7,8 \pm 0,5**	7,4 \pm 0,7**
САД _{ао} , мм рт. ст.	110,4 \pm 4,1*	107,9 \pm 4,8*		
Aix, %	-24,2 \pm 17,5**	-40,2 \pm 16,5**	-31,7 \pm 17,7**	-41,7 \pm 16,4**
Aix _{ао} , %	17,2 \pm 10,3***	3,8 \pm 10,2***	9,0 \pm 11,2*	3,7 \pm 10,8*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

артерии стал «золотым стандартом» из-за его относительной легкости в определении, предполагаемой надежности [21] и самое главное – из-за наличия большой доказательной базы, свидетельствующей о его связи с развитием ССЗ независимо от наличия традиционных факторов риска и в разных популяциях [5].

При этом СПВ, определяемая разными методами, существенно различается у одного и того же пациента, что вызывает очевидные проблемы при сопоставлении значений, полученных в исследованиях [5, 22]. В настоящее время разрабатываются проекты стандартов определения СПВ [23]. Приведенная в отечественных и международных рекомендациях по диагностике и лечению АГ [6, 7] пороговая величина СПВ 12 м/с относится к методу определения данного параметра на участке от сонной до бедренной артерии [22].

Для упрощения процедуры измерения рядом авторов были предложены альтернативные показатели ригидности, которые достаточно хорошо коррелируют с традиционно измеренной СПВ, но легче в использовании. К таким показателям относятся время распространения отраженной волны [24] и СПВ в аорте (PWV_{ао}), определенная по времени распространения отраженной волны [25]. В программном обеспечении монитора ВРlab «МнСДП-3», ООО «Петр Телегин» [18] используется нормировка СПВ в аорте по методу, пороговое значение для которого составляет 8,3 м/с.

Другая проблема, связанная с определением СПВ, – ее сильная зависимость от возраста и уровня АД [26, 27]. Самое крупное исследование [28], посвященное определению нормальных и референсных значений показателя СПВ, проведенное в 13 европейских центрах, позволило установить основные факторы, определяющие его у здоровых лиц, имеющих риск кардиоваскулярной патологии: СПВ в любом возрасте линейно коррелирует с уровнем АД и при любом уровне АД зависит от значения возраста, возведенного в квадрат.

При этом исследования, в которых изучалась связь показателей сосудистой жесткости с классическими факторами ССР и параметрами кардиоваскулярного ремоделирования у асимптомных в отношении ССЗ нормотензивных лиц малочисленны, а их выводы зачастую противоречивы [29–31].

Ранее нами проводился анализ зависимости показателей сосудистой жесткости от наличия классических факторов ССР у нормотензивных пациентов молодого и среднего возраста [32], в ходе которого выявлены достоверно более высокие показатели у пациентов с АО. Продолжая начатое исследование в данном направлении, в настоящей работе при изучении субклинического поражения сосудов у данной группы пациентов мы впервые осуществили поиск корреляции показателей артериальной жесткости с параметрами кардиоваскулярного ремоделирования.

В целом по группе субклиническое поражение сосудов по данным ТС БЦА выявлено у 30 (31,6%) человек. По данным бифункционального СМАД у 13 (13,7%) пациентов показатель средней СПВ в аорте превышал 8,3 м/с. Таким образом, суммарно можно говорить о выявлении субклинического поражения сосудов у 37,9% обследованных лиц.

Более высокие значения средней СПВ в аорте и среднесуточного систолического ЦАД отмечались у пациентов с субклиническим каротидным атеросклерозом, эхокардиографическими признаками ДД ЛЖ, МАУ.

Более высокие значения аугментационных индексов были характерны для пациентов с семейным анамнезом ССЗ, ГЛЖ, СКФ < 90 мл/мин/1,73 м², нарушением суточного ритма АД, а также ИМТ, равным или превышающим 30 кг/м².

На сегодняшний день не установлено, должны ли контрольные значения СПВ определяться в зависимости от возраста пациента и уровня АД, но важно принимать их во внимание. Таким образом, в последующем пациенты могут быть отнесены к группе более высокого риска, чем иные той же возрастной группы, даже если показатель СПВ не достигает порогового уровня 12 м/с, а зная, как СПВ распределяется в зависимости от уровня АД, можно было бы выявлять лиц с чрезмерно высоким значением СПВ, которое может быть значимо для стратегии лечения [33].

В консенсусе экспертов по вопросам использования параметров артериальной жесткости в диагностическом и лечебном процессе 2012 г. говорится о новой пороговой величине СПВ на участке каротидная–бедренная артерия в 10 м/с, принятом в качестве точки отсчета повышения артериальной жесткости как субклинического органный поражения [34].

В нашем исследовании средняя СПВ в аорте у нормотензивных лиц с АО (44,9 \pm 5,1 года) составила 7,6 \pm 0,6 м/с, максимальная – 10 м/с. При этом средняя СПВ в аорте, равная или превышающая 8,3 м/с, и среднесуточное систолическое ЦАД, равное или превышающее 111 мм рт. ст., достоверно сочетались с большей вероятностью наличия субклинических органных поражений, в первую очередь субклинического каротидного атеросклероза и МАУ.

Данные результаты поднимают вопрос о поиске наиболее чувствительного и специфичного индикатора субклинических органных поражений. Изучение показателей артериальной жесткости с помощью бифункционального СМАД может стать потенциально простым и воспроизводимым методом оценки вероятности наличия субклинического атеросклероза и высокого ССР, не требующим дополнительных затрат. Возможно, в будущем будут установлены пороговые величины СПВ в качестве субклинического сосудистого поражения в зависимости от возраста, уровня АД и наличия других классических факторов ССР.

Выводы

Субклиническое поражение сосудов выявлено у 37,9% нормотензивных лиц с АО (44,9 \pm 5,1 года), сред-

няя СПВ в аорте составила $7,6 \pm 0,6$ м/с, максимальная – 10 м/с. Более высокие значения средней СПВ в аорте и среднесуточного ЦАД отмечались у пациентов с субклиническим каротидным атеросклерозом, эхокардиографическими признаками ДД ЛЖ, МАУ. Более высокие значения аугментационных индексов были характерны для пациентов с семейным анамнезом ССЗ, ГЛЖ, СКФ < 90 мл/мин/1,73 м², нарушением суточного ритма АД, а также ИМТ, равным или превышающим 30 кг/м². Средняя СПВ в аорте, равная или превышающая 8,3 м/с, и среднесуточное систолическое ЦАД, равное или превышающее 111 мм рт. ст., у нормотензивных пациентов с АО достоверно сочетались с большей вероятностью наличия субклинических органических поражений, в первую очередь субклинического каротидного атеросклероза и МАУ.

Литература

1. Бойцов С.А., Картов Ю.А., Кухарчук В.В. и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения. Атеросклероз и дислипидемии. 2010; 1 (1): 8–14.
2. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald A et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
3. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310–5.
4. De Ruijter W, Westendorp R, Assendelft W et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *Br Med J* 2009; 338: a3083.
5. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605.
6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–58.
7. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
8. Williams B, Lacy P. Central aortic pressure and clinical outcomes. *J Hypertens* 2009; 27: 1123–5.
9. Sebestedt T, Jeppesen J, Hansen T et al. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? *J Hypertens* 2009; 27: 1165–71.
10. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarniecka D et al. Aortic blood pressure and survival study group. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *J Hypertens* 2008; 26: 848–55.
11. Wang K, Cheng H, Chuang S et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009; 27: 461–467.
12. Vergnaud A, Protogerou A, Blasber J et al. From «optimal» to «borderline» blood pressure in subjects under chronic antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2008; 26 (1): 138–44.
13. Safar M, O'Rourke M. Handbook of hypertension, volume 23: arterial stiffness in hypertension. Elsevier, 2006.
14. Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension: hypertension highlights. *J Hypertens* 2007; 49: 1202–6.
15. Oren A, Vos L, Uiterwaal C et al. Aortic stiffness and carotid intima-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults? *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 949–54.
16. Рекомендации экспертов ВНОК по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6).
17. Pignoli P, Tremoli E, Poli A et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurements with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399–406.
18. Мусеева Н.М., Пономарев Ю.А., Сергеева М.В. и др. Оценка показателей ригидности магистральных артерий по данным бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ прибором ВРLab. Артериальная гипертензия. 2007; 13 (1): 34–8.
19. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1446–7.
20. Safar M, Levy B, Struijker-Boudier H. Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864–9.
21. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 37: 1236–41.
22. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T et al. Carotid-femoral pulse wave velocity: Impact of different arterial path length measurements. *J Art Res* 2010; 4: 27–31.
23. Wilkinson I. Artery Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices. Part 1. Arterial pulse wave velocity. *J Art Res* 2010; 4: 34–40.
24. Mitchell G, Parise H, Benjamin E et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *J Hypertens* 2004; 43: 1239–45.
25. London G, Guerin A, Pannier B et al. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *J Hypertens* 1992; 20: 10–9.
26. McEniery C, Hall I, Qasem A et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1753–60.
27. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2009; 54: 1328–36.
28. The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Eur Heart J* 2010; 31: 2338–50.
29. Цушко И.В. Гемодинамические нарушения у лиц без артериальной гипертензии с множественными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6): 397–8.
30. Олейников В.Э., Гусаковская Л.И., Сергацкая Н.В. Показатели сосудистой ригидности по данным бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ у нормотензивных лиц разных возрастных групп. III съезд кардиологов Приволжского федерального округа. Материалы съезда. Кардиология ПФО: возможности и перспективы. 2010; с. 54–5.
31. Ghiadoni L, Penno G, Giannarelli C. Metabolic Syndrome and Vascular Alterations in Normotensive Subjects at Risk of Diabetes Mellitus. *J Hypertens* 2008; 51 (2): 440–5.
32. Корнева В.А., Отмахов В.В., Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Артериальная жесткость – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиосомастика. 2012; 3 (1): 34–7.
33. Guerin A, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987–92.
34. Van Bortel L, Stebbane L, Boutouyrie P et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30 (3): 445–8.

— * —

Эффективность ирбесартана при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме

О.Д.Остроумова^{1,2}, А.А.Зыкова¹, Т.А.Полосова¹, О.В.Бондарец¹

¹ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ;

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Резюме

В статье приведены данные Российских рекомендаций по диагностике и подходам к лечению метаболического синдрома. Рассмотрены вопросы выбора антигипертензивных препаратов для лечения артериальной гипертензии у лиц с метаболическим синдромом. Показаны преимущества назначения блокаторов рецепторов к ангиотензину II. Анализируются результаты ряда исследований по эффективности и безопасности применения ирбесартана для лечения артериальной гипертензии при метаболическом синдроме.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, антигипертензивная терапия, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ирбесартан.

Efficacy of irbesartan in arterial hypertension and metabolic syndrome

O.D.Ostroumova, A.A.Zykova, T.A.Polosova, O.V.Bondarets

Summary

The paper gives the data of Russian guidelines for the diagnosis and approaches to treating metabolic syndrome. It considers the choice of antihypertensive drugs in the treatment of hypertensive patients with metabolic syndrome. The benefits of angiotensin II receptor blockers are shown. The results of a number of trials evaluating the efficacy and safety of irbesartan used to manage arterial hypertension in metabolic syndrome are analyzed.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, antihypertensive therapy, angiotensin II receptor blockers, irbesartan.

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской терапии и профессиональных болезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, проф. каф. клинической фармакологии и преподавтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Зыкова Александра Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профессиональных болезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. Тел. 8 (495) 303-93-07

Полосова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профессиональных болезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профессиональных болезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обменов, артериальной гипертензии (АГ) и наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром – метаболический [1]. Актуальность данной проблемы для врача любой специальности обусловлена по крайней мере 3 причинами:

1) высокой распространенностью метаболического синдрома (МС) среди населения – 20–40% [2];

2) у лиц с МС сердечно-сосудистая смертность и заболеваемость значительно выше по сравнению с лицами без МС [2];

3) наличие МС в 3–6 раз увеличивает риск развития сахарного диабета (СД) типа 2 [3].

Так, результаты проспективного исследования **IRAS** (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), в котором анализировали случаи развития СД у разных групп обследованных лиц, показали, что при наличии МС и нарушенной толерантности к глюкозе риск развития диабета в ближайшие 5 лет составляет 40%, что в 2,5 раза выше по сравнению с группой больных с нарушенной толерантностью к глюкозе без МС [3]. У больных с МС и нормальной толерантностью к глюкозе риск развития СД был почти в 3 раза больше по сравнению с практически здоровыми людьми [3]. Кроме того, МС ассоциируется с субклиническим поражением органов-мишеней: снижением фильтрационной функции почек, микроальбуминурией, повышением жесткости сосудистой стенки, утолщением комплекса интима–медиа сонных артерий, гипертрофией миокарда левого желудочка, нарушением его диастолической функции и увеличением размеров его полости [4–7].

Определение МС. МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией [1].

Критерии диагностики МС [1]. Основной признак: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин [1].

Дополнительные критерии:

- АГ (артериальное давление – АД > 130/85 мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов 1,7 ммоль/л и более;
- снижение концентрации холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности – ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин, < 1,2 ммоль/л у женщин;
- повышение содержания ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП > 3,0 ммоль/л;
- гипергликемия натощак – глюкоза в плазме крови натощак 6,1 ммоль/л и более;
- нарушение толерантности к глюкозе – глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8 и более, 11,1 ммоль/л и менее.

Наличие у пациента центрального ожирения и 2 из дополнительных критериев служит основанием для диагностики МС [1].

Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с МС должны быть направлены на основные патогенетические звенья МС [1]. Основными патогенетическими механизмами МС и его осложнений служат ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и АГ. Поэтому главными целями лечения больных с МС следует считать [1]:

- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, СД типа 2;
- снижение массы тела;
- хороший метаболический контроль;
- достижение оптимального уровня АД;
- нормализация ночного дыхания.

АГ при МС является не только симптомом заболевания, но и одним из важнейших звеньев его патогенеза. В соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению

АГ, разработанными экспертами Российского медицинского общества по АГ (2010 г.), целевыми уровнями АД для всех категорий пациентов с АГ являются значения, не превышающие 140/90 мм рт. ст. [8]. Особенности патогенеза АГ при МС определяют показания и противопоказания к назначению тех или иных классов антигипертензивных препаратов или отдельных их представителей. Согласно упомянутым российским рекомендациям [8] при сочетании АГ и МС приоритетными являются 3 класса антигипертензивных препаратов, прежде всего блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа (БРА), а также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты кальция (АК).

Механизм антигипертензивного действия БРА заключается в селективной блокаде рецепторов ангиотензина II 1-го типа. Считается, что именно такое воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему позволяет достигнуть наиболее специфичной и поэтому полной блокады этой системы [1, 9]. Одно из отличий БРА от ингибиторов АПФ состоит в том, что они не влияют на брадикининную систему, поэтому для них нехарактерны такие побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек, возникновение которых связывают с повышенным уровнем брадикинина [1, 9]. Некоторые липофильные БРА, например ирбесартан, телмисартан, обладают дополнительными свойствами улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен за счет агонизма к PPAR- γ -рецепторам (peroxisome proliferative activated-gamma reseptor) [1]. В результате этого достоверно повышается чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшаются показатели углеводного и липидного обмена, а также снижается масса тела [1]. В ряде исследований показано, что назначение БРА достоверно уменьшает риск развития СД типа 2 [10–12].

В 4-й редакции Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [8] сказано, что антигипертензивные препараты пациентам с МС необходимо назначать в случае повышения АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., а также им надо проводить терапию, направленную на устранение абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии. В данных рекомендациях также подчеркивается, что БРА, активирующие PPAR- γ -рецепторы, обладают дополнительными свойствами: уменьшают инсулинорезистентность, оказывают положительное влияние на углеводный, липидный обмен и функцию эндотелия [8].

При недостаточной эффективности монотерапии для достижения целевого уровня АД у больных АГ и МС к БРА целесообразно присоединять АК или агонисты имидазольных рецепторов [8]. Тиазидные диуретики также могут быть назначены пациентам с АГ и МС в составе комбинированной терапии с БРА [8]. При этом в случае комбинированной терапии предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям [8].

Высокая эффективность применения фиксированных комбинаций БРА с диуретиком у больных АГ, в том числе и в сочетании с МС, была подтверждена в многочисленных исследованиях. Например, в многоцентровом проспективном открытом исследовании INCLUSIVE (Irbesartan/HCTZ blood pressure reduction in diverse patient populations) изучали эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации ирбесартана с гидрохлоротиазидом (Коапровел) у пациентов с неконтролируемым систолическим АД – САД (140–159 мм рт. ст. для всех больных и 130–159 мм рт. ст. для пациентов с АГ и СД типа 2) через 4 нед и более монотерапии любым антигипертензивным препаратом [13, 14]. В данном исследовании приняли участие 1005 больных в возрасте старше 18 лет, 34% из них получали лечение ингибиторами АПФ, 20% – БРА, 20% – АК, 14% – диуретиками и 11% – β -адреноблокаторами. После включения в исследование все пациенты принимали плацебо в течение 4–5 нед, затем последовательно принимали гидрохлоротиазид в

дозе 12,5 мг/сут в течение 2 нед, фиксированную комбинацию ирбесартана с гидрохлоротиазидом в дозе 150/12,5 мг/сут в течение 8 нед и далее эту же фиксированную комбинацию в дозе 300/25 мг/сут в течение 8 нед. На фоне монотерапии гидрохлоротиазидом АД снизилось на -2,9/-1,3 мм рт. ст. Через 8 нед лечения Коапровелем в дозе 150/12,5 мг/сут снижение АД составило -15,1/-7,2 мм рт. ст. Максимальный антигипертензивный эффект был получен через 18 нед от начала лечения на фоне приема Коапровеля в дозе 300/12,5 мг/сут (-21,5/-10,4 мм рт. ст.). Целевого уровня АД достигли 69% больных, САД – 77%, диастолического АД (ДАД) – 83% [13, 14].

В исследовании INCLUSIVE в том числе участвовали 345 пациентов с АГ и МС. Был проведен специальный анализ антигипертензивной эффективности фиксированной комбинации ирбесартана с гидрохлоротиазидом в этой подгруппе больных [15]. Установлено, что среднее САД/ДАД у пациентов с АГ и МС снизилось на -21,0 \pm 14,3/-10,4 \pm 8,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Среди пациентов с МС целевого уровня САД (менее 140 мм рт. ст.) достигли 73%, ДАД (менее 90 мм рт. ст.) – 77% [13–15], целевого уровня и САД и ДАД – 73% (95% доверительный интервал, 68–77%) [15]. Отмечена также хорошая переносимость лечения фиксированной комбинацией ирбесартана с гидрохлоротиазидом [15].

Представляют особый интерес данные об эффективности и переносимости ирбесартана и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в условиях реальной клинической практики [16]. Эффект ирбесартана (150 или 300 мг/сут), в том числе в комбинации с гидрохлоротиазидом (12,5 мг/сут), оценили у 3259 пациентов с АГ и МС (58,9% из них имели еще и СД) в Германии. Из них 87% больных ранее не получали антигипертензивной медикаментозной терапии, а у 13% первоначальная терапия была изменена на ирбесартан по решению лечащего врача. Через 6 мес лечение ирбесартаном привело к снижению САД на 14% (157,4 \pm 14,7 мм рт. ст. исходно против 135,0 \pm 10,7 мм рт. ст. через 6 мес) и ДАД – на 13% (92,9 \pm 9,2 мм рт. ст. исходно против 80,8 \pm 6,8 мм рт. ст. через 6 мес) [16]. Кроме того, отмечено снижение массы тела (-2,3%), уровня глюкозы плазмы крови натощак (-9,5%), HbA_{1c} (-4,6%), ЛПНП (-11%), триглицеридов (-16%) и повышение уровня ЛПВП (+5%). Эти изменения были более выражены при изначально большей массе тела пациентов [16]. При этом выявленные метаболические эффекты не различались при назначении ирбесартана в виде монотерапии и в комбинации с гидрохлоротиазидом [16]. Авторы сделали вывод о том, что у больных АГ и МС терапия ирбесартаном, в том числе в комбинации с гидрохлоротиазидом, обладает высокой антигипертензивной эффективностью в условиях реальной клинической практики, а также улучшает метаболические параметры (углеводного и липидного обмена) [16].

Сходные данные представили U.Kintscher и соавт. [17]. Авторы обобщили результаты лечения комбинацией ирбесартан + гидрохлоротиазид более чем у 14 тыс. больных АГ как с наличием МС, так и без МС, а также обнаружили достоверные снижение АД и улучшение метаболических параметров на фоне лечения ирбесартаном. Как и в предыдущей цитируемой работе, не было найдено различий по влиянию на метаболические параметры между монотерапией ирбесартаном и комбинированной терапией ирбесартаном с гидрохлоротиазидом [17]. Исследование было многоцентровым открытым двойным проспективным с наблюдательным обзором, проводилось на протяжении 9 мес и соответствовало всем нормам, прописанным в законе о лекарственных средствах. В нем приняли участие 3609 врачей общей практики и терапевтов из Германии, которые были зарегистрированы и получали небольшое вознаграждение за каждую форму, заполненную на пациента, что характерно для данного типа исследования. Протокол исследования не предусматривал каких-либо вмешательств, отличавшихся от стан-

дартов лечения. Врачи имели полную свободу выбора: как-им пациентам назначать изучаемые лекарственные средства, какие диагностические измерения использовать, как контролировать курс лечения или какую дополнительную терапию предписывать [17].

Пациентов с показаниями для лечения с использованием монотерапии ирбесартаном или в комбинации с гидрохлоротиазидом отбирали, используя когортный анализ. Включали в исследование только взрослых пациентов (18 лет и старше), никаких дополнительных критериев исключения относительно сопутствующего лечения или сопутствующих заболеваний не применяли. В группу пациентов с МС был отнесен 9281 пациент, 4919 пациентов с неконтролируемой АГ без МС составили контрольную группу (распределение 2:1). Необходимо отметить, что в группе с неконтролируемой АГ пациентам назначали ежедневно прием ирбесартана (Апровель 75, 150 и 300 мг) в качестве монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом по 12,5 мг (Коапровель 150/12,5 или 300/12,5). В случае необходимости назначали дополнительные гипотензивные средства. Достижение каких-либо определенных цифр АД не обсуждалось, однако большинство врачей, участвовавших в исследовании, стремились к достижению уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. [17].

Как уже было упомянуто, в исследовании зарегистрированы 14 200 пациентов, у 9281 диагностирован МС, 4919 обследованных составили контрольную группу. Распределение по полу было примерно одинаковым как в основной, так и в контрольных группах: 52,4% мужчин и 46,3% женщин среди больных без МС, 51,8 и 47,9% соответственно среди больных с МС. Различий не наблюдалось в отношении возраста: 61,2±11,6 года в группе без МС и 62,4±10,2 – с МС. Средний индекс массы тела составил 26,8±3,7 кг/м² у пациентов без МС и 31,2±5,0 кг/м² – с МС. У мужчин и женщин с МС окружность талии была больше по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе: у мужчин – 111,3±12,8 см против 96,9±10,2 см, женщин – 100,7±14,6 см против 85,9±11,9 см. До включения в исследование пациенты с МС получали больше антигипертензивных препаратов, чем в контрольной группе. В частности, они достоверно чаще получали лечение ингибиторами АПФ (на 11,3%), диуретиками (на 17,1%), АК (на 8,9%). Приблизительно 80% пациентов получали ирбесартан по 300 мг при монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом. Наиболее часто (у 60% пациентов с МС) использовали терапию ирбесартаном по 300 мг в сочетании с гидрохлоротиазидом по 12,5 мг [17]. При сравнении эффективности ирбесартана при монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом на факторы риска у больных с/без МС были обнаружены значительные различия [17]. Так, в группе без МС не выявлено влияния препарата на ЛПВП у женщин (снижение на 0,3±5,8 мг/дл, $p=ns$), а у мужчин отмечено увеличение на 0,8±6,2 мг/дл ($p<0,0001$). В группе с МС выявлено значительное увеличение ЛПВП у пациентов обоих полов (на 3,3±6,7 мг/дл у женщин, $p<0,0001$ и 3,8±7,0 мг/дл у мужчин, $p<0,0001$). Аналогичные результаты получены при определении глюкозы: у пациентов контрольной группы не обнаружено достоверных изменений (увеличение уровня глюкозы на 0,3±13,5 мг/дл, $p=ns$ после 3 мес), тогда как в основной группе наблюдали достоверное снижение уровня глюкозы на 9,0±25,0 мг/дл, $p<0,0001$ после 9 мес [17].

У пациентов с МС также сравнивали применение монотерапии ирбесартаном и его комбинации с гидрохлоротиазидом. В обеих подгруппах отмечены достоверные изменения ($p<0,0001$): снижение уровня АД, глюкозы крови, висцерального ожирения, триглицеридов и увеличение ЛПВП после 9 мес лечения. В подгруппе, где ирбесартан применяли в комбинации с гидрохлоротиазидом, не выявлено тенденции к увеличению неблагоприятных событий в сравнении с подгруппой, где назначали монотерапию [17].

Количество побочных эффектов на фоне применения ирбесартана было очень низким, 141 неблагоприятное событие отмечено у 88 пациентов (что составило 0,62% от общего числа) и 65 серьезных неблагоприятных событий – у 34 (0,24%). Количество нежелательных явлений не зависело от того, применялся ирбесартан в качестве монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом [17]. Результаты данного исследования можно резюмировать следующим образом:

- у многих пациентов нормализовались метаболические факторы риска в результате лечения ирбесартаном; особенно существенны изменения были для глюкозы крови, триглицеридов и ХС ЛПВП (более выражены у пациентов с МС, чем у больных без него);
- не было никаких достоверных различий относительно сердечно-сосудистого профиля риска между моно- и комбинированной терапией ирбесартана с гидрохлоротиазидом;
- отмечалось достоверное снижение АД как при монотерапии, так и при комбинации ирбесартан + гидрохлоротиазид;
- уменьшилось количество препаратов в лечении у большинства пациентов.

В данном исследовании отмечено даже сокращение абдоминального ожирения до 3,2 см у больных, получавших ирбесартан в комбинации с гидрохлоротиазидом, после 9 мес [17], в соответствии с этим ирбесартан особенно показан для лечения у пациентов с ожирением. Также необходимо обратить внимание на то, что в комплексной терапии тиазидный компонент не приводил к повышению уровня неблагоприятных последствий в период проведения исследования [16, 17]. Несмотря на то что тиазидные мочегонные средства очень эффективно контролируют АД, они могут увеличивать резистентность к инсулину и при определенных условиях вызывать неблагоприятные метаболические изменения [1, 8]. Напротив, БРА благоприятно воздействуют на многократные компоненты МС, так как существует четкая связь между уровнем ангиотензина II и резистентностью к инсулину [1, 8]. Учитывая большое число пациентов, у которых монотерапия малоэффективна, а мочегонные средства ценны для многих групп больных, использование в терапии комбинации низких доз тиазидных диуретиков и БРА имеет особое значение при необходимости уравновесить неблагоприятные эффекты диуретиков.

Таким образом, лечение на основе ирбесартана пациентов с АГ и МС не только приводит к достоверному снижению АД, позволяет достигнуть целевого уровня АД в большом проценте случаев, хорошо переносится, но также благотворно влияет на важные метаболические параметры, в том числе ХС ЛПВП, триглицериды и глюкозу крови.

Литература

1. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 6 (Прил. 2): 1–29.
2. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–16.
3. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. Circulation* 1996; 93 (10): 1809–17.
4. Mule G, Nardi E, Cottone S et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 257: 503–13.
5. Schilacci G, Pirro M, Vaudo G et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1978–82.
6. Cuspidi C, Meani S, Fusi V et al. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens* 2005; 23: 875–82.
7. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005; 44: 1232–8.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.

9. *Клиническая фармакология*. Под ред. В.Г.Кукеса. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 392–5.
10. Dabof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
11. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
12. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362 (9386): 759–66.
13. Neutel JM, Saunders E, Bakris GL et al. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbe irbesartan/HCTZ in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7: 578–86.
14. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика, 2007; с. 56–73.
15. Sowers JR, Neutel JM, Saunders E et al. Behalf of the INCLUSIVE Investigators. Antihypertensive Efficacy of Irbesartan/HCTZ in Men and Women With the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *J Clin Hypertens* 2006; 8: 470–80.
16. Parhofer KG, Münzel F, Krekler M. Effect of the angiotensin receptor blocker irbesartan on metabolic parameters in clinical practice: the DO-IT prospective observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 36.
17. Kintscher U, Bramlage P, Paar WD et al. Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a sub analysis of the Treat to Target post authorization survey: Prospective observational, two armed study in 14,200 patients. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 12.

— * —

Легочная артериальная гипертензия: на пути от рациональной диагностики к выбору эффективной лекарственной терапии

И.Е.Чазова, Т.В.Мартынюк

ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ

Резюме

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это клиническое состояние, которое характеризуется наличием прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) при отсутствии других причин, приводящих к повышению давления в легочной артерии (ДЛА), таких как заболевания легких, хроническая тромбоэмболия ЛА и т.д., в том числе редких болезней.

На IV Мировом симпозиуме по ЛГ в 2008 г. были предложены новые диагностические критерии ЛАГ: среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. в покое при нормальном уровне давления заклинивания в ЛА ≤ 15 мм рт. ст. ЛАГ представляет первую категорию ЛГ, включающую различные нозологические единицы со сходными клиническими проявлениями, морфологической картиной и гемодинамическими нарушениями. Ключевым звеном патогенеза ЛАГ является дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами и активацией системы свертывания крови, что приводит к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения и повышению легочного сосудистого сопротивления.

Выявление потенциальных мишеней для терапевтического воздействия и проведения значительного количества рандомизированных исследований с препаратами патогенетической терапии привело к внедрению в клиническую практику лекарственных средств, воздействующих на три потенциальные мишени: 1) дефицит простациклина, который восполняют аналоги простациклина – простагоиды; 2) дефицит оксида азота, вазодилатирующий эффект которого связан с повышением уровня циклического гуанозинмонофосфата, что существенно улучшило возможности лечения больных ЛАГ. Примером эффективной комбинированной специфической терапии ЛАГ является исследование PACES, в котором изучалась эффективность сildenфила в сочетании с внутривенным эппростенолом.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, диагностика, эндотелиальная дисфункция, антагонисты рецепторов эндотелина, бозентан, простагоиды, илопрост, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, сildenфила.

Pulmonary hypertension: on the way from rational diagnosis to the choice of effective drug therapy

I.E.Chazova, T.V.Martyniuk

Summary

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a clinical condition characterized by precapillary pulmonary hypertension (PH) in the absence of other causes leading to an increase of blood pressure in the pulmonary artery (PA), such as lung diseases, chronic PA thromboembolism, etc., including rare diseases.

The Fourth World Symposium on PH in 2008 proposed new diagnostic criteria for PAH: a resting mean PA pressure ≥ 25 mm Hg with a normal PA wedge pressure ≤ 15 mmHg. PAH is the first category of PH involving different nosological entities with similar clinical manifestations, morphological patterns, and hemodynamic disorders.

The key component in the pathogenesis of PAH is endothelial dysfunction with imbalance between vasodilators and vasoconstrictors and activation of the blood coagulation system, giving rise to pulmonary vascular remodeling and enhanced pulmonary vascular resistance.

The detection of potential targets for therapeutic exposure and a considerable number of randomized trials using the pathogenic therapeutic agents led to the introduction of medicines that affect three potential targets: 1) deficiency of prostacyclin that replenishes its analogues (prostanoids); 2) that of nitric oxide, the vasodilator effect of which is associated with the elevated level of cyclic guanosine monophosphate, which substantially improved treatment possibilities in patients with PAH. The PACES trial of the efficacy of sildenafil in combination with intravenous epoprostenol is an example of effective specific combination therapy for PAH.

Key words: pulmonary arterial hypertension, diagnosis, endothelial dysfunction, endothelin receptor antagonists, bosentan, iloprost, phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil.

Сведения об авторах

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Мартынюк Тамара Витальевна – канд. мед. наук, руководитель лаборатории легочной гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это клиническое состояние, которое характеризуется наличием прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) при отсутствии других причин, приводящих к повышению давления в легочной артерии (ДЛА), таких как заболевания легких, хроническая тромбоэмболия ЛА (ТЭЛА) и т.д., в том числе редких болезней [1].

На протяжении ряда десятилетий, начиная с I Мирового симпозиума по проблеме ЛГ в 1971 г., были приняты следующие диагностические критерии ЛАГ: среднее ДЛА (ДЛА_{ср}) ≥ 25 мм рт. ст. в покое и 30 мм рт. ст. и более при физической нагрузке, уровень давления заклинивания в ЛА (ДЗЛА), не превышающий нормальных значений 15 мм рт. ст. и менее. Указанные критерии были представлены в Российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ (2007 г.) [2].

На IV Мировом симпозиуме по ЛГ в 2008 г. были предложены новые диагностические критерии ЛАГ: диагноз устанавливается при ДЛА_{ср} ≥ 25 мм рт. ст. в покое при нормальном уровне ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. [1]. Величина ДЛА_{ср} при физической нагрузке была исключена из диагностических критериев, поскольку у здоровых добровольцев,

особенно в старших возрастных группах, она часто превышает 30 мм рт. ст.

Термин ЛАГ объединяет группу заболеваний, которые характеризуются выраженным прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), приводят к перегрузке и декомпенсации правого желудочка (ПЖ) и преждевременной гибели пациентов.

В клинической классификации ЛГ, как видно из табл. 1, ЛАГ представляет первую категорию, включающую различные нозологические единицы со сходными клиническими проявлениями, морфологической картиной и гемодинамическими нарушениями [2]. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ (2007 г.) к категории ЛАГ помимо идиопатической легочной артериальной гипертензии (ИЛАГ) относятся семейные формы; ассоциированные состояния: ЛАГ вследствие системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ); на фоне врожденных пороков сердца (ВПС) – системно-легочных шунтов; портальной гипертензии; приема аноректиков, а также ВИЧ-инфекции и других заболеваний. В 2009 г. экспертами Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества была предложена новая клиническая классификация (табл. 2).

В структуре ЛАГ имеются ИЛАГ и наследуемые формы (при наличии мутаций гена, кодирующего рецепторы типа 2 белка костного морфогенеза – BMPR2, активин рецепторподобной киназы типа 1, эндоглина, а также семейные случаи заболевания) [3]. ЛАГ, индуцированная приемом лекарств и токсинов; ассоциированные формы, среди которых помимо присутствующих ранее появились шистосомоз и хроническая гемолитическая анемия. Редкие болезни (веноокклюзионная болезнь легких – ВОБЛ и легочный капиллярный гемангиоматоз – ЛКГ) выделены в отдельную подгруппу 1¹.

По данным регистров, распространенность ЛАГ в европейских странах варьирует от 15 до 50 на 1 млн в популяции [1]. По данным французского регистра, доля больных ИЛАГ составляет 39,2%, с наследуемыми формами – 3,9%. Среди ассоциированных форм наиболее часто (15,3%) отмечается ЛАГ вследствие СЗСТ, у 11,3% – ЛАГ вследствие ВПС; у 10,4% – портальная гипертензия; у 9,5% – ЛАГ вследствие приема аноректиков и у 6,2% – ЛАГ на фоне ВИЧ-инфекции [4].

При ЛАГ независимо от этиологии обнаруживаются сходные патоморфологические изменения в виде вазоконстрикции, редукции легочного сосудистого русла, снижения эластичности легочных сосудов и облитерации легочных сосудов [1, 2]. Ключевым звеном патогенеза ЛАГ является дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазодилатирующими и вазоконстриктивными веществами и прокоагуляционными изменениями, что приводит к ремоделированию сосудов мало-

го круга кровообращения (МКК) и повышению ЛСС и ДЛА [2].

За последние годы в результате тщательного изучения патобиологических процессов при ЛАГ были созданы новые лекарственные препараты патогенетического воздействия, что привело к значительным успехам в лечении этой категории больных. С середины 1990-х годов за рубежом в клиническую практику успешно внедрены простаноиды (стабильные аналоги простаглицина), антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) [1].

Однако для верного выбора терапевтической тактики необходимо осуществить полное диагностическое обследование больных с подозрением на наличие ЛАГ, поскольку ложный диагноз, особенно при наличии посткапиллярной формы ЛГ, может привести к тяжелым осложнениям с риском фатального исхода.

Особенности диагностического алгоритма при ЛАГ

В стратегии диагностики ЛАГ ведущую роль играет инвазивная оценка гемодинамики. В ходе катетеризации правых отделов сердца (КПОС) и ЛА при манометрии оценивается величина ДЛА_{ср} в покое. Нормальный уровень ДЗЛА указывает на поражение прекапиллярного русла легких. Для верификации диагноза и определения тактики ведения пациентов с ЛАГ необходимо осуществить целый комплекс инструментальных и лабораторных обследований, направленных на установление диагноза,

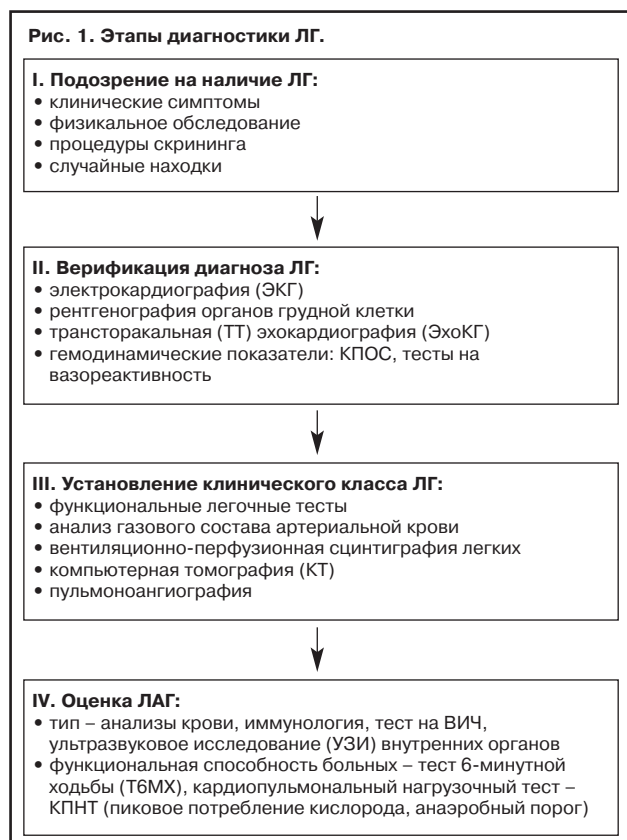
Таблица 1. Клиническая классификация ЛГ: Российские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ (2007 г.)

<p>1. ЛАГ: 1.1. ИЛАГ 1.2. Семейная ЛАГ 1.3. Ассоциированная с: 1.3.1. СЗСТ 1.3.2. ВПС (системно-легочные шунты) 1.3.3. Портальной гипертензией 1.3.4. ВИЧ-инфекцией 1.3.5. Лекарственными и токсическими воздействиями 1.3.6. Другими заболеваниями (поражения щитовидной железы, болезнь Гоше, обменные болезни, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, гемоглобинопатия, миелолипролиферативные болезни, спленэктомия) 1.4. Ассоциированная со значительным поражением вен и капилляров: 1.4.1. ВОБЛ 1.4.2. ЛКГ 1.5. Персистирующая ЛАГ новорожденных</p>	<p>3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией 3.1. ХОБЛ 3.2. Интерстициальные заболевания легких 3.3. Нарушения дыхания во время сна 3.4. Альвеолярная гиповентиляция 3.5. Высокогорная ЛГ 3.6. Неонатальные поражения легких</p> <p>4. ЛГ вследствие хронических тромботических или эмболических заболеваний: 4.1. Тромбоземболическая обструкция проксимальных ЛА 4.2. Тромбоземболическая обструкция дистального русла ЛА 4.3. Нетромботические легочные эмболии (опухоли, паразитарные заболевания, инородные тела)</p>
<p>2. ЛГ, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца: 2.1. Нарушение наполнения ЛЖ 2.2. Поражения клапанного аппарата сердца</p>	<p>5. Смешанные формы: саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиоматоз, компрессия легочных сосудов (аденопатия, опухоли, фиброзирующий медиастинит)</p>

Примечание. Здесь и далее в табл. 2 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2. Клиническая классификация ЛГ (4th World Symposium on PAH, Dana Point, 2008, ESC/ERS Guidelines 2009)

<p>I. ЛАГ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Идиопатическая • Наследуемая • Индуцированная приемом лекарств и токсинов • Ассоциированная: <ul style="list-style-type: none"> – СЗСТ – ВИЧ-инфекция – Портальная гипертензия – ВПС (системно-легочные шунты) – Шистосомоз – Хроническая гемолитическая анемия • Персистирующая ЛГ новорожденных • Ассоциированная с выраженным поражением вен и капилляров: <ul style="list-style-type: none"> – Легочная вено-окклюзионная болезнь – Легочный капиллярный гемангиоматоз 	<p>III. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии</p> <ul style="list-style-type: none"> • ХОБЛ • Интерстициальные заболевания легких • Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями • Синдром альвеолярной гиповентиляции • Высокогорная ЛГ • Нарушения дыхания во время сна • Аномалии развития легких
<p>II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца</p> <ul style="list-style-type: none"> • Систолическая дисфункция • Диастолическая дисфункция • Клапанные пороги 	<p>IV. ХТЛГ</p> <p>V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гематологические заболевания (миелолипролиферативные заболевания, спленэктомия) • Системные нарушения (васкулиты, саркоидоз, гистиоцитоз, нейрофиброматоз) • Метаболические нарушения (болезнь Гоше, патология щитовидной железы) • Другие (компрессия легочных сосудов, фиброзирующий медиастинит, хронический гемодиализ)



оценку функционального и гемодинамического статуса пациентов.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ (2007 г.) целесообразно выделять 4 этапа диагностического процесса (рис. 1):

Сложности диагностики ЛАГ связаны с тем, что отсутствуют патогномоничные клинические симптомы. Часто диагноз устанавливается спустя 2–3 года после появления первых симптомов. Несвоевременное лечение приводит к значительному ухудшению прогноза больных. Спектр клинических симптомов включает одышку при физической нагрузке, слабость и повышенную утомляемость, боли в области сердца, головокружения и синкопальные состояния (**этап I**). Они обусловлены главным образом двумя основными причинами: нарушенным транспортом кислорода и снижением сердечного выбро-

са (СВ). На начальном этапе заболевание может протекать бессимптомно.

Данные физикального осмотра, характерные для больных ЛАГ:

- цианоз (у 20% больных ИЛАГ) может указывать на наличие системно-легочных шунтов, выраженное снижение СВ, нарушение газообмена;
- изменение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол» может указывать на наличие системно-легочных шунтов или ВОБЛ, они редко обнаруживаются при ИЛАГ;
- гипотония, снижение пульсового артериального давления (АД), похолодание конечностей – признаки выраженного снижения СВ и периферической вазоконстрикции;
- признаки *трикуспидальной регургитации* (повышение давления в югулярных венах, гепатоягулярный рефлюкс, пульсация печени);
- признаки *правожелудочковой сердечной недостаточности*:
 - ритм галопа – S3 (23% больных),
 - значительное расширение югулярных вен,
 - гепатомегалия,
 - периферические отеки (32% больных),
 - асцит.

При физикальном осмотре больных можно обнаружить изменения кожи, ногтей, суставов и другие проявления СЗСТ.

Характерными аускультативными признаками ЛАГ являются акцент II тона над ЛА, пансистолический систолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грехема–Стилла.

Подозрение на наличие ЛАГ должно возникать в каждом случае возникновения одышки при отсутствии явных признаков заболеваний сердца или легких, а также при наличии клинической симптоматики у больных с заболеваниями, которые обычно ассоциированы с ЛАГ, такими как семейная форма ЛАГ, СЗСТ, портальная гипертензия, ВИЧ-инфекция, ВПС с наличием системно-легочных шунтов.

Факторы риска (ФР) ЛАГ – это экзогенные или эндогенные факторы, состояния или заболевания, которые могут играть предрасполагающую роль или способствовать развитию легочной васкулопатии [2]. Абсолютный риск развития ЛАГ при наличии перечисленных в табл. 3 ФР достаточно низкий, поэтому индивидуальная чувствительность или генетическая предрасположенность, по-видимому, играет приоритетную роль.

Таблица 3. ФР ЛГ и ассоциированные клинические состояния

Определенные	Вероятные	Возможные	Маловероятные
<i>Лекарственные препараты и токсины</i>			
Аминорекс Фенфлурамин Дексфенфлурамин Рапсовое масло	Амфетамин L-триптофан	Метаамфетамины Кокаин Химиотерапия	Антидепрессанты Оральные контрацептивы Эстрогены Табакокурение
<i>Демографические и медицинские условия</i>			
Пол	Беременность Системная гипертензия		Ожирение
<i>Заболевания</i>			
Определенные	Вероятные	Возможные	
ВИЧ-инфекция	Портальные Гипертензия/заболевания печени СЗСТ Врожденные системно-легочные шунты	Заболевания щитовидной железы Заболевания крови Состояние после спленэктомии Серповидно-клеточная анемия β-Талассемия Хронические миелопролиферативные заболевания Редкие генетические заболевания или болезни обмена Болезнь Гоше Болезнь Фон Гьерка наследственная Геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Ослера–Вебера)	

В зависимости от степени ассоциации с ЛАГ и наличия установленной причинной связи ФР и ассоциированные состояния можно классифицировать как **«определенные»** при наличии взаимосвязей, подтвержденных несколькими независимыми наблюдениями, включая контролируемые исследования и доказанные эпидемии; **«вероятные»**, о которых свидетельствует ряд не противоречащих друг другу наблюдений, в том числе серии случаев, однако им не приписывается роль установленной причины; **«возможные»**, когда причинно-следственная связь предполагается на основании серии клинических наблюдений, регистров, мнения экспертов; **«маловероятные»**, с наличием которых связывались случаи ЛАГ, но в контролируемых исследованиях причинно-следственная связь не была доказана.

Для верификации диагноза ЛГ (этап II) проводится ЭКГ, которая позволяет выявить признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и гипертрофии правого предсердия – ПП (p-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо. Однако чувствительность ЭКГ составляет лишь 55% и специфичность – 70%, что не позволяет считать ЭКГ методом скрининга диагностики ЛГ. При рентгенографии органов грудной клетки исключаются интерстициальные заболевания легких, приобретенные и ВПС.

Основными рентгенологическими признаками ЛАГ являются выбухание ствола и левой ветви ЛА, которые формируются в прямой проекции II дугу по левому контуру сердца, расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца. У большинства больных ИЛАГ отмечается повышение прозрачности легочных полей на периферии за счет обеднения легочного рисунка.

ТТ ЭхоКГ считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ, так как не только позволяет оценить уровень систолического ДЛА (СДЛА), но и исключить поражения клапанов сердца, болезней миокарда, ВПС, приводящих к развитию ЛАГ.

В 1998 г. на II Мировом симпозиуме по ЛГ в Эвиане были определены критерии мягкой ЛГ при скорости трикуспидальной регургитации (СТР) 2,8–3,4 м/с, что соответствует величине градиента на трикуспидальном клапане 31–46 мм рт. ст. и величине СДЛА 36–51 мм рт. ст. при расчете на основании фиксированного значения давления в ПП 5 мм рт. ст. Однако в ряде исследований были получены результаты, указывающие на вероятность ложноположительного диагноза. Так, в исследовании ItinerAR ЭхоКГ-скрининг проводился у 559 больных системной склеродермией [5]; 33 больным со СТР>3 м/с или 2,5–3 м/с при наличии одышки выполнялась КПОС. Мягкая или умеренная ЛАГ была подтверждена у 14 больных по данным измерения ДЛАСр в покое, у 4 пациентов ЛАГ – на основании нагрузочного теста.

Таким образом, в 45% случаев доплерэхокардиография (ДЭхоКГ) давала ложноположительный результат. В исследовании O.Sitbon и соавт. из 247 больных ВИЧ у 10% была выявлена одышка [6]. Из 18 больных со СТР>2,5 м/с, по данным ДЭхоКГ, при КПОС ЛАГ была подтверждена только у 5 пациентов. Несмотря на исключение величины ДЛАСр на высоте нагрузки из критериев ЛГ, ДЭхоКГ играет важную роль в скрининге ЛАГ в особых клинических ситуациях. В целом ряде работ в группах больных с хроническими болезнями легких, дефектом межпредсердной перегородки, после трансплантации легких ДЭхоКГ использовалась в качестве метода скрининга для выявления пациентов с величиной СДЛА>40 мм рт. ст. на высоте нагрузки. Разными авторами было показано, что прирост СДЛА в этих группах оказался значительно выше, чем в группах здоровых добровольцев [7].

В Европейских рекомендациях по диагностике ЛГ (2009 г.) представлены критерии, позволяющие установить вероятность ЛГ у больных в зависимости от величины СТР, рассчитанной величины СДЛА и наличия дополнительных ЭхоКГ-признаков ЛГ, таких как: повышенная скорость регургитации на клапане ЛА, уменьшение времени изгнания крови из ПЖ в ЛА, увеличение правых камер сердца, гипертрофия передней стенки ПЖ, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, расширение ствола ЛА и ее ветвей (табл. 4).

При наличии клинических симптомов больным с ФР и ассоциированными состояниями или без них даже при маловероятном диагнозе ЛГ по данным ЭхоКГ должен проводиться полный диагностический поиск, направленный на исключение ЛАГ. У больных с возможным диагнозом ЛГ по данным ЭхоКГ при наличии клинической симптоматики и/или ФР и ассоциированных состояний необходимо проведение обследования, включая КПОС. При вероятном диагнозе ЛГ КПОС должна проводиться всем больным даже при отсутствии клинических симптомов и/или ФР и ассоциированных состояний.

КПОС и тесты на вазореактивность

Тщательная инвазивная оценка легочной гемодинамики играет ключевую роль в обследовании каждого пациента с подозрением на ЛАГ. КПОС проводится с целью верификации диагноза ЛАГ, оценки тяжести гемодинамических нарушений, проведения тестов на вазореактивность, определения тактики лечения. Необходимо оценивать следующие параметры: давление в ПП, ДЛА (систолическое, диастолическое, среднее), ДЗЛА, СВ (методом термодилуции или методом Фика в случаях наличия системно-легочных шунтов), АД, легочное и системное сосудистое сопротивление, насыщение кислородом артериальной и

Таблица 4. Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ

Диагноз ЛГ: маловероятный	СТР<2,8 м/с СДЛА<36 мм рт. ст. Отсутствие дополнительных ЭхоКГ-признаков ЛГ
Диагноз ЛГ: возможный	СТР<2,8 м/с СДЛА<36 мм рт. ст. Наличие дополнительных ЭхоКГ-признаков ЛГ
	СТР 2,9–3,4 м/с СДЛА 37–50 мм рт. ст. Наличие или отсутствие дополнительных ЭхоКГ-признаков ЛГ
Диагноз ЛГ: вероятный	СТР>3,4 м/с СДЛА>50 мм рт. ст. Наличие или отсутствие дополнительных ЭхоКГ-признаков ЛГ

Таблица 5. Лекарственные препараты для оценки вазореактивности у больных ЛАГ

Препарат	Путь введения	T _{1/2}	Стартовая доза	Лечебная доза	Длительность
Простагландин E ₁	Внутривенный	3 мин	5 нг/кг/мин	30 нг/кг/мин	30–40 мин
NO	Ингаляционный	15–30 с	10 ppm	20–40 ppm	5 мин

венозной крови (из верхней полой вены при подозрении на наличие системно-легочных шунтов) [1, 2].

Транслегочный градиент (ДЛАСр–ДЗЛА) значительно повышен у пациентов с ЛАГ в отличие от пациентов, у которых ЛГ возникает при повышении СВ, поражении левого желудочка (ЛЖ) или клапанов сердца. Так, ДЛА обычно возрастает при повышении транслегочного потока при физической нагрузке, анемии, беременности, сепсисе, портальной гипертензии или тиреотоксикозе. В этих условиях сосудистое русло легких анатомически не изменено и ДЛА снижается до нормальных значений при нормализации СВ. Примерно у 1% больных с болезнями, приводящими к развитию пассивной ЛГ, имеется непропорциональное повышение ЛСС ($LCC > 3$ ЕД Wood и транслегочный градиент более 12 мм рт. ст.).

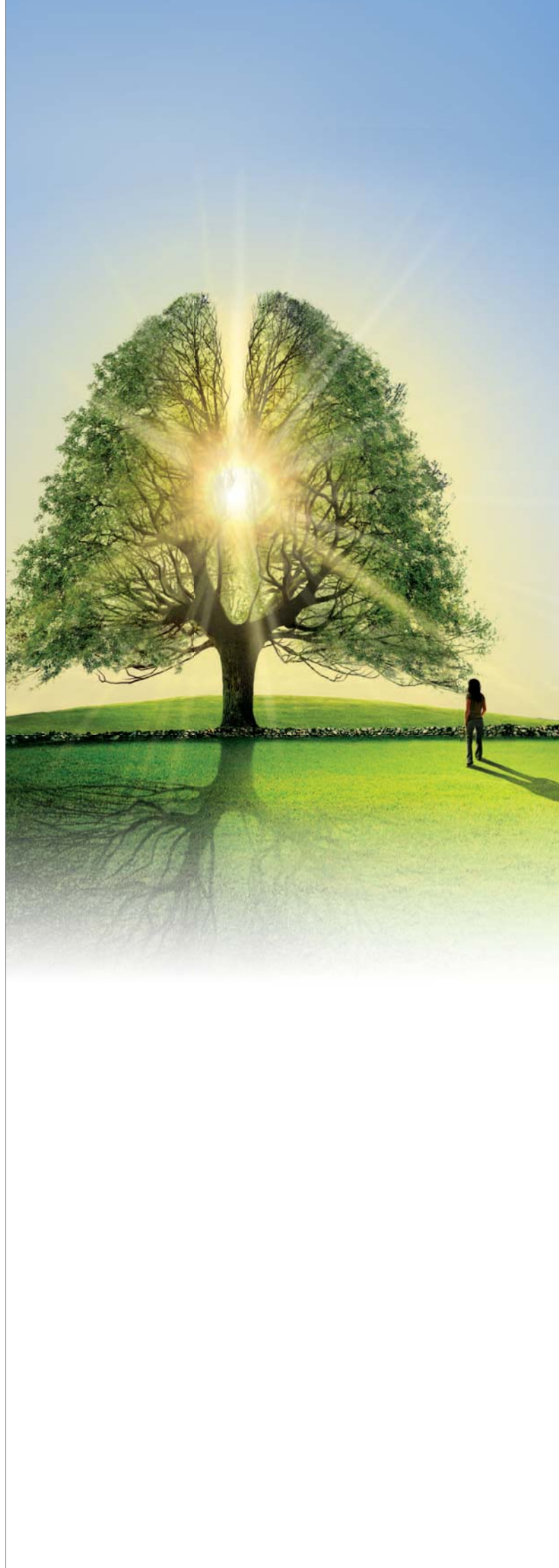
По мнению большинства экспертов, величина ЛСС является важным диагностическим критерием ЛАГ, поскольку отражает влияние транслегочного градиента и СВ, которые повышены из-за наличия сосудистой обструкции в прекапиллярном сосудистом русле [1]. Оценка ЛСС должна проводиться всем больным с повышенным ДЛАСр. Величина ЛСС позволяет различить пассивную ЛГ (повышенное ДЛАСр при нормальном ЛСС) от ЛГ, вызванной поражением легочных сосудов (повышенное ДЛАСр + повышенное ЛСС). Однако ЛСС может также быть повышено у пациентов с клапанным пороком или патологией ЛЖ, редко у них имеется прекапиллярный компонент в дополнение к пассивной ЛГ. ЛАГ остается диагнозом исключения. После исключения болезни легких, тромбоэмболической болезни, патологии ЛЖ или клапанных пороков необходимо установить диагностические критерии прекапиллярной ЛГ: $D\Delta Acp \geq 25$ мм рт. ст. и $LCC \geq 3$ ЕД Wood. При наличии прекапиллярной ЛГ ЛАГ является наиболее вероятной причиной ЛГ.

Ряд экспертов считают, что повышение $LCC > 3$ ЕД Wood не должно включаться в гемодинамическое определение ЛАГ. Так, при ВПС, серповидноклеточной болезни и портальной гипертензии на определенных стадиях течения заболевания у больных с повышенным ДЛАСр имеется нормальное ЛСС вследствие повышенного СВ, хотя при гистологическом исследовании выявляются характерные для ЛАГ морфологические изменения. Поэтому в современных рекомендациях такой критерий, как повышенное ДЛАСр, является достаточным для диагноза ЛГ, тогда как ЛСС – дополнительный критерий для верификации диагноза ЛАГ. Повышенное давление в ПП и ДЛАСр, низкий СВ и сатурация O_2 венозной крови свидетельствуют о худшем прогнозе больных ЛАГ.

Оценка вазореактивности с помощью острых фармакологических проб (ОФП) имеет приоритетное значение для выбора тактики лечения больных ЛАГ. С помощью ОФП во время КПОС и ЛА можно прогнозировать потенциальный успех лечения антагонистами кальция (АК). Положительная ОФП определяется при снижении ДЛАСр более чем на 10 мм рт. ст., достижении абсолютной величины $D\Delta Acp < 40$ мм рт. ст. при увеличении или отсутствии динамики СВ [1, 2].

Идеальный препарат для проведения ОФП должен обладать мощным вазодилатирующим действием, коротким периодом полувыведения, что необходимо для управляемой титрации, быть удобным в применении, доступным и дешевым. За рубежом наиболее часто для проведения ОФП используются внутривенно эпопростенол или аденозин, а также ингаляционный оксид азота (NO) [1]. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ (2007 г.) для проведения ОФП используются внутривенно простагландин E_1 и ингаляционный NO [2] (табл. 5).

Согласно консенсусу экспертов в настоящее время NO рассматривается как препарат первого выбора для проведения ОФП в силу селективности действия, удобства применения, подходящего фармакологического профиля и стоимости [1]. В клинической практике обычно назна-



чаются дозы NO 20–40 ppm, оптимальная длительность ингаляций составляет 5 мин с последующей оценкой параметров гемодинамики. Проведение ОФП с NO требует наличия специального оборудования, что возможно только в специально оснащенных центрах. Простагландин E₁ – вазодилатор короткого действия, который идеально подходит для проведения острых проб с целью определения чувствительности к терапии АК [2]. Из класса простагландинов он первым эффективно использовался для лечения пациентов с ЛАГ. Благодаря очень короткому периоду полувыведения – T_{1/2} (3–5 мин) возможно не только быстрое титрование дозы до необходимой величины, но и при необходимости – практически моментальное прекращение его действия [2]. В последнее время для скрининга больных ЛАГ с потенциальным клиническим улучшением при длительном применении АК используется ингаляционный илопрост, который оказался эффективным и безопасным препаратом. Пиковый эффект наступает через 15 мин от начала ингаляции.

Для установления клинического класса ЛГ (**этап III**) необходимо проведение *функциональных легочных тестов* для исключения обструктивных и рестриктивных изменений в легких и уточнения тяжести поражения легких. При *вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких* у больных ЛАГ можно обнаружить как неизменную картину, так и небольшие периферические субсегментарные дефекты перфузии без нарушенной вентиляции [12]. Этот метод является наиболее информативным в диагностике клинического класса 4 – хронической ТЭЛА и ее ветвей.

У больных с паренхиматозной болезнью легких перфузионные дефекты совпадают с дефектами вентиляции. КТ высокого разрешения и *магнитно-резонансная томография (МРТ)* играют важную роль в дифференциальной диагностике ЛГ. КТ позволяет оценить состояние легочных полей, а также сердца и сосудов с помощью контрастирования полостей сердца и просвета сосудов при внутривенном введении 80–120 мл контрастного вещества. У больных с подозрением на хроническую ТЭЛА, не подтвержденную при сцинтиграфии легких, для диагностики дистальных обструкций легочного сосудистого русла целесообразно проведение ангиопульмонографии. Преимуществами МРТ являются отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови. МРТ может дать дополнительную информацию о состоянии сердца при ЛАГ как в покое, так и на высоте нагрузки, а также при проведении ОФП используется для оценки патологических и функциональных изменений сердца и легочного кровообращения.

Для оценки ЛАГ на этапе IV (тип, толерантность к физическим нагрузкам) всем больным ЛАГ проводятся рутинные лабораторные тесты: биохимический и общий анализы крови, коагулограмма, уровни D-димера, анти-тромбина III, протеина С для исключения тромбофилии, оценка гормональной функции щитовидной железы, тест на ВИЧ-инфекцию, а также определение титра антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину). Больным ЛАГ с существенно повышенным титром антинуклеарных антител или подозрением на наличие СЗСТ необходима консультация ревматолога.

При семейном анамнезе ЛАГ целесообразно генетическое обследование для идентификации мутаций гена, кодирующего BMPR2. *УЗИ внутренних органов* позволяет исключить цирроз печени и/или портальную гипертензию.

Оценка функциональной способности у больных ЛАГ необходима для установления тяжести ЛАГ и динамики клинического состояния на фоне проводимой терапии. Наиболее часто используется Т6МХ и КПИТ с оценкой газообмена. Т6МХ – простой дешевый метод оценки функционального статуса. Дистанция в Т6МХ обратно коррелирует с функциональным классом (ФК) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и имеет прогностическое значение. Тест обычно дополняется оцен-

кой одышки по Боргу. Снижение насыщения O₂ артериальной крови более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышенный риск летальности у больных ЛАГ. Дистанция в Т6МХ является первичной конечной точкой в большинстве многоцентровых исследований у больных ЛАГ. *КПИТ* позволяет оценить вентиляцию и газообмен во время дозированной физической нагрузки (индекс пикового потребления кислорода, анаэробный порог).

Важным элементом ранней диагностики является определение биомаркеров, в частности мозгового натрийуретического пептида типа В (BNP) и NT-proBNP. Так, выявление повышенного уровня BNP/NT-proBNP у молодого больного с маловыраженной клинической симптоматикой требует дополнительной оценки для исключения диагноза ЛАГ.

В соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ (2009 г.) на ранних этапах диагностического поиска при ЛГ следует исключить наиболее частые причины – это патология ЛЖ и др. (2-я группа) и заболевания легких (3-я группа); рис. 2.

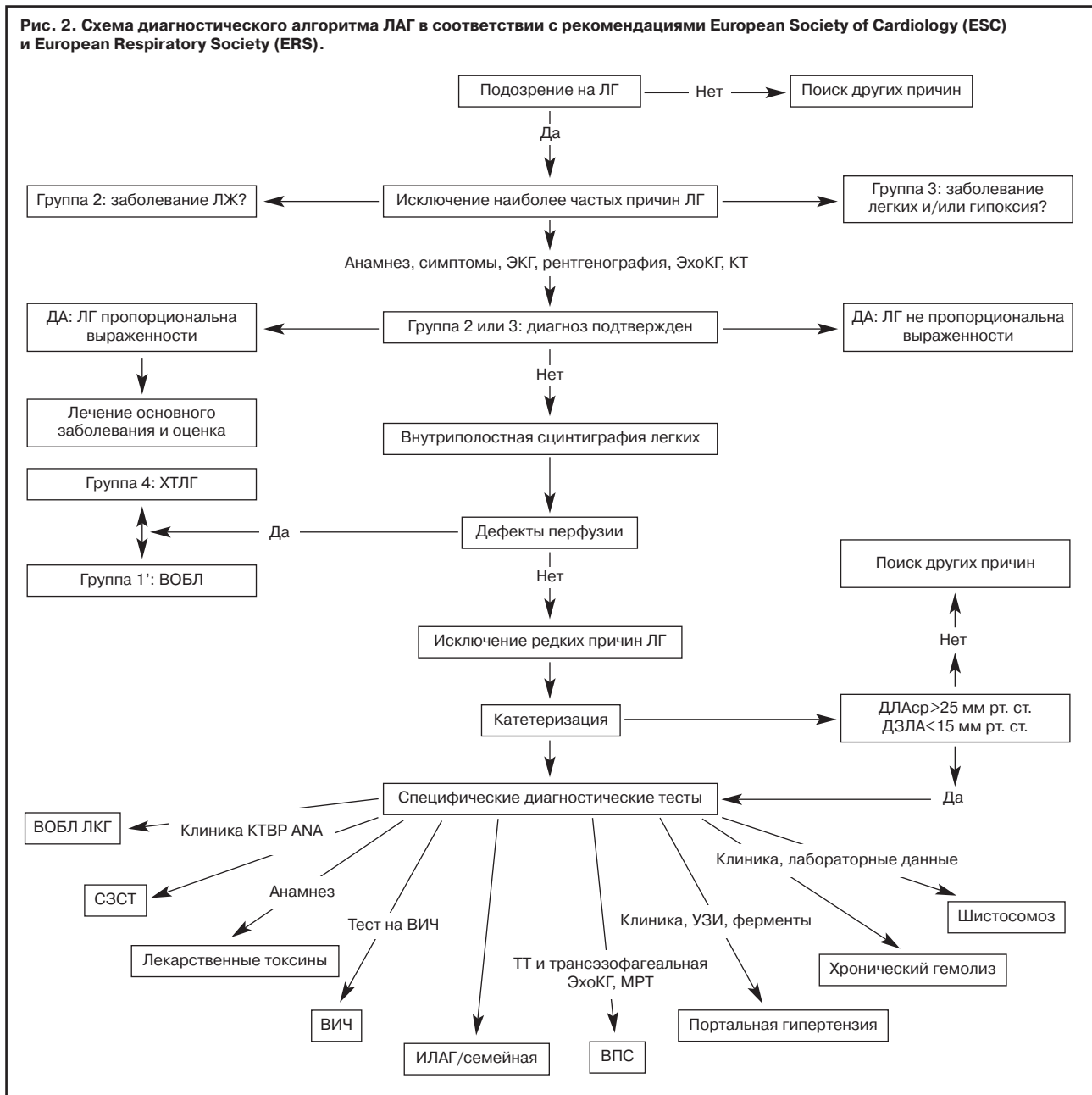
Далее на основании данных сцинтиграфии легких и/или КТ исключаются хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) и возможные редкие причины ЛГ (5-я группа), при которых ЛГ часто имеет смешанный генез. Скрининг ЛАГ должен проводиться у лиц, имеющих ФР развития заболевания (см. табл. 3). У пациентов с клиническими признаками с подозрением на наличие ЛАГ необходимо проанализировать анамнестические сведения, оценить ФР, пробу с физической нагрузкой, данные рентгенографии органов грудной клетки, ЭКГ, следует проводить дальнейшее инструментальное и лабораторное обследование. ДЭхоКГ является наиболее ценным методом скрининга у пациентов с подозрением на ЛАГ. Для верификации диагноза ЛАГ необходимо проведение КПОС. Гемодинамическое определение ЛАГ включает: ДЛАСр ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА/конечно-диастолическое давление в ЛЖ ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 3 ЕД Wood.

ОФП должны проводиться в экспертных центрах всем пациентам с подозрением на ИЛАГ, у которых наиболее часто сохранен резерв вазодилатации, что определяет долгосрочный успех терапии АК. Критериями положительной ОФП является уменьшение ДЛАСр по крайней мере на 10 мм рт. ст. при достижении абсолютного значения ДЛАСр < 40 мм рт. ст. без уменьшения СВ. Считается, что только у 10–15% больных ИЛАГ выявляется положительная ОФП. При других нозологических формах ЛАГ имеется достаточно низкая частота долговременного ответа на пероральную терапию блокаторами кальциевых каналов. Тестирование на вазореактивность должно быть строго индивидуализировано. Проведение ОФП абсолютно противопоказано у пациентов с повышенным ДЗЛА.

Лекарственная терапия больных ЛАГ

В течение многих десятилетий наблюдался крайне медленный прогресс в лечении больных ЛАГ. За последние 10–15 лет ситуация существенно изменилась за счет внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов, показавших эффективность и безопасность в значительном числе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [1]. Данные метаанализа 23 РКИ, выполненных за период до октября 2008 г., показали 43% снижение смертности и 61% снижение частоты госпитализации у больных ЛАГ, получавших специфическую терапию, по сравнению с плацебо в течение периода лечения в среднем на 14,3 нед [8]. **Целями лечения больных ЛАГ** являются улучшение клинической симптоматики, повышение толерантности к нагрузкам (дистанция в Т6МХ > 380 м, достижение II ФК ВОЗ), улучшение качества жизни (КЖ), улучшение гемодинамических параметров (сердечный индекс – СИ > 2,4 л/мин/м², давление в ПП < 10 мм рт. ст., снижение ЛСС более чем на 30%), увеличение времени до развития клинического ухудшения [2]. В результате терапии больные ЛАГ должны достигать стабильного и удовлетворительного

Рис. 2. Схема диагностического алгоритма ЛАГ в соответствии с рекомендациями European Society of Cardiology (ESC) и European Respiratory Society (ERS).



клинического состояния, которое свидетельствует о лучшем прогнозе (табл. 6).

В настоящее время выделяются 2 вида медикаментозного лечения ЛАГ: поддерживающая терапия, включающая антикоагулянты и антиагреганты, кислородотерапию, сердечные гликозиды и диуретики, а также специфическая терапия, воздействующая на патогенетические механизмы развития заболевания, – АК, простаноиды, АРЭ, NO и ИФДЭ5.

Пациентам с установленным диагнозом ЛАГ необходимо рекомендовать соблюдение общих мероприятий, назначить стандартную терапию и направить в экспертный центр для верификации диагноза, оценки вазореактивности и начала специфической терапии. Общие мероприятия включают соблюдение режима физической активности, определение мер контрацепции для женщин детородного возраста, психосоциальную адаптацию, профилактику инфекционных заболеваний, принципов хирургического лечения.

Поддерживающая терапия

Эффективность *оральных антикоагулянтов* показана у больных ЛАГ в одноцентровых ретроспективных иссле-

дованиях. Их назначение рекомендуется больным ИЛАГ, наследуемой ЛАГ, ассоциированной ЛАГ на фоне приема аноректиков. Целевые уровни международного нормализованного отношения при ЛАГ в соответствии с Российскими рекомендациями составляют 1,5–2,5, в европейских центрах – 2–3. Решение о назначении оральных антикоагулянтов при других формах ЛАГ должно приниматься индивидуально на основании оценки соотношения риск/эффективность. В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с ЛАГ с его непереносимостью или повышенным риском кровотечений могут назначаться низкомолекулярные гепарины [1, 2]. Важно помнить и о возможности назначения дезагрегантов, в частности ацетилсалициловой кислоты.

Лечение сердечной недостаточности у больных ЛАГ имеет ряд особенностей. *Диуретики* позволяют улучшить клиническое состояние пациентов и рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации ПЖ. Отсутствие РКИ оставляет за клиницистами право выбора конкретного препарата и дозы. Целесообразно присоединение антагонистов альдостерона. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек.

Таблица 6. Параметры с доказанной значимостью для оценки тяжести заболевания, стабильности течения, прогноза больных ЛАГ

Лучший прогноз	Прогностические факторы	Худший прогноз
Нет	Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Есть
Медленный	Темп прогрессирования симптомов	Быстрый
Нет	Синкопе	Есть
I, II	ФК ВОЗ	IV
Более 500 м	Дистанция в Т6МХ	Менее 300 м
Пиковое потребление $O_2 > 15$, мл/мин/кг	КПНТ	Пиковое потребление $O_2 < 15$, мл/мин/кг
В норме	Уровень BNP/проBNP в плазме крови	Выше нормы
Отсутствие перикардального выпота	ЭхоКГ -параметры	Наличие перикардального выпота
СЭКТК > 2 см		СЭКТК < 1,5 см
Давление в ПП < 8 мм рт. ст.	Гемодинамические параметры	Давление в ПП > 15 мм рт. ст.
СИ > 2,5 л/мин/м ²		СИ < 2,0 л/мин/м ²

Примечание. СЭКТК – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

Поскольку уменьшение сократимости миокарда является одним из важнейших механизмов прогрессирования сердечной недостаточности, инотропные препараты показаны больным ЛАГ. Внутривенное назначение дигоксина у больных ИЛАГ вызывает некоторое повышение СВ, а также существенное уменьшение уровня норадреналина в крови [2]. Однако данные о длительном применении сердечных гликозидов отсутствуют. Эти препараты могут назначаться в редких случаях мерцательной аритмии у больных ЛГ для урежения желудочкового ритма. В большинстве центров по лечению больных ЛАГ добутиамин используется лишь в терминальной стадии заболевания и в ряде случаев позволяет стабилизировать состояние больных.

В настоящее время отсутствуют данные об эффективности длительной *кислородотерапии* у больных ЛАГ. Считается крайне важным поддерживать сатурацию O_2 постоянно на уровне не менее 90%. Наиболее перспективно использование постоянных ингаляций кислорода у больных с врожденными шунтами. В контролируемом исследовании у больных с синдромом Эйзенменгера было показано, что кислородотерапия не улучшает показатели анализов крови, КЖ и выживаемость больных.

Специфическая терапия

АК – это 1-й класс специфической терапии ЛАГ, который применяется у больных с сохранным резервом вазодилатации. О роли вазоконстрикции в патогенезе ЛАГ свидетельствует гипертрофия меди в ЛА и артериолах, а также снижение ЛСС при назначении вазодилаторов. Благоприятные клинические и прогностические эффекты АК, применяемых в высоких дозах у больных ЛГ с положительной ОФП, были показаны в одноцентровых нерандомизированных неконтролируемых исследованиях [2]. Показаниями к назначению АК являются СИ > 2,1 л/мин/м², насыщение венозной крови $O_2 > 63\%$, давление в ПП < 10 мм рт. ст.

К числу рекомендованных в настоящее время АК относятся 2 препарата – нифедипин и дилтиазем. Выбор в пользу одного из них зависит от исходной частоты сердечных сокращений (ЧСС). Пациентам с относительной брадикардией следует рекомендовать нифедипин, при относительной тахикардии – дилтиазем. Суточные дозы этих препаратов, доказавшие эффективность, достаточно высокие: для нифедипина – 120–240 мг, для дилтиазема – 240–720 мг. Пациентам с положительной острой пробой назначают 30 мг нифедипина с медленным высвобождением 2 раза в сутки, дилтиазем – 60 мг 3 раза в сутки. Затем постепенно в течение нескольких недель дозы препаратов увеличивают до максимально переносимых. Амлодипин является препаратом выбора у больных с признаками декомпенсации ПЖ.

Простаноиды

Простаглицлин, продуцируемый преимущественно эндотелиальными клетками, оказывает мощное вазодилатирующее действие во всех сосудистых бассейнах, является мощным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов, оказывает цитопротективный и антипролиферативный эффекты. Роль нарушенной продукции простаглицлина у больных ЛАГ доказывается как снижением экспрессии простаглицлинсинтазы в легочных сосудах, так и уменьшением экскреции его метаболитов с мочой. Это является основанием для использования простаглицлина для лечения больных ЛАГ, хотя до сих пор не установлено, служит ли нарушение синтеза простаглицлина причиной или следствием ЛАГ.

В 1980-е годы клиническое использование простаглицлинов (простаглицлина E_1 и простаглицлина) у больных ИЛАГ было связано с проведением ОФП для определения вазореактивности легочных сосудов. При длительном назначении доказаны позитивные эффекты простаглицлином у пациентов с ЛАГ с отрицательной ОФП. В последние годы применение простаглицлина в клинической практике расширилось за счет создания его стабильных аналогов с разными фармакокинетическими особенностями, но с качественно сходными фармакодинамическими свойствами [1, 9].

Эпопростенол (синтетический простаглицлин) – стабильный препарат в замороженном сухом виде, растворимый в щелочном буфере для внутривенных инфузий, с коротким периодом полужизни (3–5 мин). При комнатной температуре эпопростенол остается стабильным в течение 8 ч, что объясняет необходимость назначения в виде внутривенной инфузии с помощью помпы и постоянных катетеров (Nickman). Препарат увеличивает СВ, уменьшает ЛСС и при длительном применении улучшает КЖ больных ЛАГ, увеличивая толерантность к физическим нагрузкам [10].

В РКИ была показана эффективность эпопростенола у больных ИЛАГ, ЛАГ на фоне СЗСТ, ВПС, в том числе после коррекции порока, портолегочной гипертензии, ЛАГ на фоне болезни Гоше, ВИЧ-инфекции. Длительная эффективность постоянной инфузии эпопростенола показана при неоперабельной ТЭЛА. Важно отметить, что резкая отмена препарата опасна в связи с развитием синдрома отмены, клинического ухудшения и даже гибели пациента.

Трепростинил – трициклический бензидиновый аналог простаглицлина, стабильный при комнатной температуре в физиологическом растворе. В 2002 г. препарат был одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) для лечения больных ЛАГ с II–IV ФК. Эффективность постоянной подкожной инфузии трепростинила изучалась в

ряде крупных РКИ [1, 9]. В результате терапии у больных ЛАГ доказано улучшение толерантности к физической нагрузке, гемодинамических показателей, клинических исходов. Наибольшее улучшение отмечалось у самых тяжелых больных (IV ФК), а также при применении высоких доз (>13,8 нг/кг/мин). Увеличение дозы может сопровождаться побочными эффектами: локальные боли в месте пункции, приливы, головная боль. Наиболее часто возникают локальные боли в месте пункции (8%), которые требуют отмены или уменьшения дозы препарата. Для достижения сопоставимого с эпопростенолом эффекта у больных ЛАГ при назначении трепростинила в виде внутривенной инфузии требуется двукратное повышение дозы.

В исследовании TRIUMPH (TReprostiniil Sodium Inhalation Used in the Management of PAH) было показано, что у больных ЛАГ присоединение ингаляционного трепростинила к базовой терапии бозентаном или силденафилом способствует улучшению переносимости физических нагрузок [1]. Эта форма трепростинила была одобрена в 2009 г. в США для лечения больных ЛАГ с III ФК для повышения толерантности к физическим нагрузкам. В настоящее время у больных ЛАГ изучается эффективность пероральной формы трепростинила.

Берапрост – первый стабильный аналог простациклина для приема внутрь, рекомендованный для лечения больных ЛАГ в Японии и Южной Корее. В 2 РКИ берапрост назначался более чем 100 больным ЛАГ [1]. При назначении в максимальной дозе 80 мг 4 раза в сутки была показана возможность улучшения толерантности больных к физическим нагрузкам, однако эффект сохранялся только на протяжении 3–6 мес лечения. Существенных позитивных изменений гемодинамических параметров при этом выявлено не было.

Илопрост – химически стабильный аналог простациклина для внутривенного применения, назначения для приема внутрь и в аэрозольной форме для ингаляций. Последняя форма обеспечивает наибольшую селективность препарата в отношении легочной циркуляции [11]. Анатомические особенности легких создают возможность для непосредственного попадания в них препарата, назначенного путем ингаляции. Илопрост воздействует на прекапиллярные резистивные легочные сосуды, поскольку они со всех сторон окружены поверхностью альвеол. Механизм действия илопроста, как и других простаноидов, связан с активацией рецепторов простагландина I, экспрессия которых обнаруживается в клетках эндотелия, лейкоцитах и тромбоцитах. В экспериментальных моделях показано, что илопрост в отличие от других простаноидов способствует ангиогенезу, оказывая действие, подобное сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF). Это объясняется активацией PPR-γ, способствующей секреции VEGF. Противовоспалительный эффект илопроста связан с подавлением адгезии нейтрофилов и синтеза эластазы. Эти эффекты определяют терапевтическую эффективность илопроста при ЛАГ вследствие воздействия на 3 основных патофизиологических феномена – вазоконстрикцию, ремоделирование сосудистой стенки и тромбоз in situ [1].

Эффективность илопроста оценивалась в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 у больных ЛАГ и при ТЭЛА. Повторные ингаляции в течение дня проводились 6–9 раз по 2,5–5 мкг на ингаляцию (в среднем до 30 мкг в сутки). Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, влиял на ЛСС, частоту клинических событий. В РКИ STEP у 60 больных, находившихся на лечении бозентаном, добавление к терапии илопроста приводило к значимому увеличению дистанции в 6МХ ($p < 0,051$) по сравнению с плацебо [1].

АРЭ реализуют свое действие за счет блокады действия эндотелина-1 (ЭТ-1) – наиболее мощного и длительно действующего эндогенного пептида с вазоконстриктивными свойствами, который вызывает пролиферацию и диф-

ференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ [2, 12]. Эффекты ЭТ-1 связаны с активацией 2 типов рецепторов – типа А, локализующихся на гладкомышечных клетках, и типа В, локализующихся на эндотелиальных и гладкомышечных клетках, или исключительно с рецепторами типа А [1]. В последние годы показано, что эффективность двойных и селективных АРЭ у больных ЛАГ сравнима, с клинической точки зрения имеют значения различия фармакокинетических и фармакодинамических характеристик.

Бозентан – первый препарат из класса АРЭ неселективного действия. С 2002 г. препарат рекомендован для лечения больных ИЛАГ с III и IV ФК ВОЗ в Европе, США, Канаде. В РКИ у больных ЛАГ и ИЛАГ была доказана способность бозентана улучшать толерантность к физическим нагрузкам, ФК, гемодинамические и ЭхоКГ-параметры, увеличивать время до развития клинического ухудшения [2, 12, 13]. Доказательная база включает пилотное исследование №351, серию исследований BREATHE (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy) в исследовании EARLY (Endothelin Antagonist tRial in miLdly symptomatic PAH patients). Эффективность бозентана показана у больных ИЛАГ и ЛАГ на фоне СЗСТ, синдроме Эйзенменгера. К настоящему времени доказана эффективность долгосрочной терапии бозентаном [1, 2, 12, 13]. На фоне монотерапии бозентаном выживаемость пациентов к 12 и 24 мес составила 85 и 70% против предсказанной на основании формулы регистра NIH – 69 и 57% соответственно [1].

Начальная доза бозентана составляет 62,5 мг 2 раза в сутки. Спустя 4 нед рекомендуется увеличение дозы до 125 мг 2 раза в сутки [12]. Бозентан считается препаратом выбора для больных с непереносимостью простаноидов. На фоне терапии необходимо осуществлять ежемесячный контроль за уровнями трансаминаз, гемоглобина и гематокрита крови. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом действия бозентана на уровень печеночных ферментов является дозозависимая конкуренция с желчными солями, что приводит к их задержке, оказывая на гепатоциты цитотоксичный эффект. Снижение уровня гемоглобина вследствие гемодилюции является дозозависимым. Бозентан обладает тератогенным эффектом, поэтому препарат противопоказан при беременности. При использовании гормональных контрацептивов возможно снижение их эффективности при одновременном приеме с бозентаном [1].

Амбризентан – несульфонамидный АРЭ, производное пропановой кислоты, селективный антагонист рецепторов типа А. В нашей стране препарат был одобрен для лечения больных ЛАГ в 2012 г. Препарат исследовался в пилотном и 2 рандомизированных исследованиях ARIES-1 и ARIES-2 (Ambrisentan in PAH A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension). У больных ИЛАГ, ЛАГ–СЗСТ и ЛАГ вследствие ВИЧ-инфекции амбризентан доказал эффективность в виде улучшения клинической симптоматики, гемодинамических параметров, повышения толерантности к нагрузкам, снижения риска развития клинического ухудшения [1]. Эти эффекты сохранялись в течение 12 мес постоянной терапии. Амбризентан рекомендован для лечения больных ЛАГ с II–III ФК в дозах 5 и 10 мг 1 раз в сутки. Частота нарушений функции печени составляет 0,8 до 3%, что требует ежемесячного контроля. На фоне терапии амбризентаном чаще по сравнению с бозентаном возникают периферические отеки (28%). Другой селективный АРЭ ситаксентан в 2010 г. был запрещен FDA для лечения больных ЛАГ в связи с необратимыми гепатотоксическими эффектами.

Рис. 3. Динамика дистанции в Т6МХ в исследовании SUPER-1.

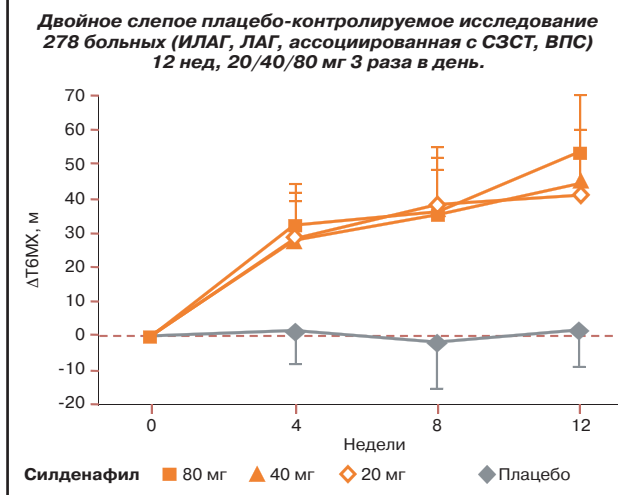
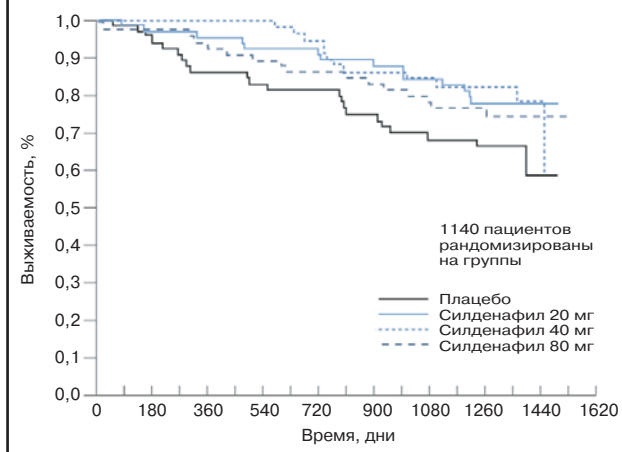


Рис. 4. Исследование SUPER-2: выживаемость больных ЛАГ в течение 3 лет.



NO и ИФДЭ5

NO – мощный вазодилатор, селективно воздействующий на сосуды МКК. Эндогенный NO, образуемый из L-аргинина при помощи NO-синтазы, реализует свое действие за счет повышения уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Последний запускает каскад реакций, в конечном счете приводящих к релаксации гладкомышечных клеток легочных сосудов. Нарушение продукции NO играет важную роль в патогенезе ЛАГ [2]. Иммуногистохимические исследования показали снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в клетках эндотелия больных ЛАГ. В 1980-е годы он использовался для оценки реактивности легочных сосудов и выявления больных с потенциальным ответом на АК. Рекомендуются 2–3-недельные курсы ингаляций NO в концентрации 20–40 ppm по 5–6 ч в сутки.

Силденафил – мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузки ПЖ [1, 14]. ФДЭ-5 локализуется главным образом в легких. Он относится к семейству ферментов, осуществляющих инактивацию циклического аденозинмонофосфата и цГМФ. Высокая активность ФДЭ-5 в легочных сосудах подтверждается данными экспериментальных и клинических исследований.

Силденафил цитрат является наиболее изученным представителем этого класса лекарственных препаратов. In vitro его активность по отношению ФДЭ-5 в десятки раз превосходит таковую по сравнению с другими изоформами фермента. Ингибирование фермента оказывает вазодилатирующий эффект за счет расслабления гладкомышечных клеток легочных сосудов и активации калие-

вых каналов под действием цГМФ, уменьшает синтез ДНК и пролиферацию гладкомышечных клеток за счет активации цГМФ-зависимых пептидных киназ, влияет на процессы апоптоза клеток, что приводит к регрессу ремоделирования легочных сосудов.

Высокая эффективность и хорошая переносимость силденафила у больных ЛАГ была показана в серии РКИ SUPER, а также неконтролируемых клинических исследований при ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, ВПС, ХТЛГ [15]. В РКИ SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension) оценивались эффективность и безопасность силденафила в течение 12 нед у 278 больных ИЛАГ, ЛАГ–СЗСТ, ЛАГ после хирургической коррекции ВПС – системно-легочных шунтов. Наличие ЛАГ было подтверждено при КПОС (ДЛАСр \geq 25 и ДЗЛА \leq 15 мм рт.ст.). Дистанция в Т6МХ составляла 100–450 м. До включения в исследование больные получали поддерживающую терапию антикоагулянтами, диуретиками, сердечными гликозидами, вазодилататорами, а также оксигенотерапию. В период включения больные не должны были получать пропранолол, бозентан и L-аргинин. Больные рандомизировались в группы лечения: силденафил 20, 40 и 80 мг или плацебо – с приемом препаратов 3 раза в сутки в соотношении 1:1:1 [1, 15].

Первичной конечной точкой было изменение переносимости физических нагрузок (по данным Т6МХ) к 12-й неделе наблюдения по сравнению с исходным. **Вторичными конечными точками** явились: динамика ДЛАСр, индекса одышки по Боргу, ФК ВОЗ, а также время до развития клинического ухудшения (смерть, потребность в трансплантации легких, госпитализации по поводу ЛАГ для инициации или назначения дополнительной терапии ЛАГ – эпопростенол или бозентан).

На момент включения группы пациентов были сопоставимы по основным характеристикам. В исследовании преобладали больные ИЛАГ (60%), большинство больных имели II и III ФК (93–100%); табл. 7.

В результате 12-недельной терапии силденафилем в разных дозовых режимах достоверно по сравнению с плацебо увеличивалась дистанция в Т6МХ ($p < 0,001$); рис. 3.

К 12-й неделе лечения плацебо-корригированный прирост дистанции в Т6МХ составил 45 м ($p < 0,001$), 46 м ($p < 0,001$) и 50 м ($p < 0,001$) в группах лечения силденафилем 20, 40 и 80 мг 3 раза в сутки соответственно. Назначение более высоких доз силденафила не сопровождалось достоверными различиями в дистанции в Т6МХ. Следует подчеркнуть, что начальный эффект препарата в виде достоверного увеличения дистанции в Т6МХ отмечался уже к 4-й неделе лечения [1, 14]. ДЛАСр, ЛСС, СИ на фоне 12-недельной терапии силденафилем (20, 40, 80 мг 3 раза в сутки) достоверно улучшались при применении всех дозовых режимов по сравнению с плацебо. Вместе с тем при применении более высоких доз силденафила выраженность положительной динамики увеличивалась (табл. 8).

Силденафил (20, 40, 80 мг 3 раза в сутки) не оказывал существенного влияния на индекс одышки по Боргу и время до развития клинического ухудшения.

Таким образом, результаты исследования SUPER-1 доказали способность силденафила существенно улучшать переносимость физических нагрузок, по данным Т6МХ, и гемодинамические параметры у больных ИЛАГ, ЛАГ вследствие СЗСТ и после хирургической коррекции системно-легочных шунтов. Эффективность (первичная конечная точка) и безопасность терапии силденафилем к 12-й неделе не зависели от дозы препарата. Побочные эффекты были выражены незначительно во всех группах лечения.

Все пациенты, завершившие 12-недельный период наблюдения в исследовании SUPER-1 и соответствующие критериям длительного наблюдения, включались в открытое длительное исследование SUPER-2 [15]. 259 боль-

Таблица 7. Исходные характеристики пациентов с ЛАГ в исследовании SUPER-1

Характеристики	Плацебо (n=70)	Силденафил 20 мг (n=69)	Силденафил 40 мг (n=67)	Силденафил 80 мг (n=71)
<i>Демографические особенности</i>				
Женщины, n (%)	57 (81%)	49 (71%)	47 (70%)	56 (79%)
Европеоидная раса, n (%)	61 (87%)	59 (86%)	58 (87%)	58 (82%)
Возраст, лет (mean±SD)	49±17	47±14	51±15	48±15
Масса тела, кг (mean±SD)	74±19	71±17	75±17	71±17
<i>Этиология ЛАГ, n (%)</i>				
ИЛАГ	42 (60%)	44 (64%)	43 (64%)	46 (65%)
ЛАГ-СЗСТ	22 (31%)	21 (30%)	20 (30%)	21 (29%)
ЛАГ-ВПС	6 (9%)	4 (6%)	4 (6%)	4 (6%)
<i>Параметры эффективности</i>				
Дистанция в Т6МХ, м (mean±SD)	344±79	347±90	345±77	339±79
ФК ВОЗ				
I	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
II	32 (46%)	24 (35%)	23 (34%)	28 (39%)
III	34 (49%)	40 (58%)	44 (66%)	42 (59%)
IV	3 (4%)	5 (7%)	0 (0%)	1 (1%)
ДЛАСр, мм рт. ст.	56±16	54±13	49±13	52±16
СИ, л/мин/м ²	2,2±0,6	2,4±0,7	2,3±0,7	2,5±0,8
ЛСС, дин×с×см ⁻⁵	1051±512	987±464	869±438	918±601
ДППср, мм рт. ст.	9±4	8±5	9±6	9±5

Примечание. Здесь и в табл. 8 ДППср – среднее давление в ПП.

Таблица 8. Параметры гемодинамики у пациентов с ЛАГ* в исследовании SUPER-1

Параметры	Плацебо (n=65)	Силденафил 20 мг (n=65)	Силденафил 40 мг (n=63)	Силденафил 80 мг (n=65)
ЧСС, уд/мин	-1,3	3,7 (p=0,18)	3,3 (p=0,27)	4,7 (p=0,05)
ДЛАСр, мм рт. ст.	0,6	2,1 (p=0,04)	2,6 (p=0,01)	4,7 (p<0,001)
СИ, л/мин/м ²	0,02	0,21 (p=0,06)	0,24 (p=0,03)	0,37 (p=0,001)
ЛСС, дин×с×см ⁻⁵	49	122 (p=0,01)	143 (p=0,01)	261 (p<0,001)
ДППср, мм рт. ст.	0,3	0,8 (p=0,19)	1,1 (p=0,1)	1,0 (p=0,11)

*Число больных в группах лечения уменьшилось из-за отсутствия данных.

Таблица 9. Динамическое наблюдение за больными ЛАГ

	Исходно (до начала терапии)	Каждые 3–6 мес	3–4 мес после начала или изменения терапии	В случае клинического ухудшения
Физикальное обследование ФК (ВОЗ) ЭКГ	√	√	√	√
Т6МХ	√	√	√	√
КПНТ	√	√	√	√
BNP/NT-proBNP	√	√	√	√
ЭхоКГ	√	√	√	√
КПОС	√	√	√	√

ным, ранее получавшим силденафил 20, 40 или 80 мг 3 раза в сутки или плацебо, назначался силденафил 80 мг 3 раза в сутки. При появлении нежелательных явлений (НЯ) допускалось снижение дозы до 40 мг 3 раза в сутки. При клиническом ухудшении ЛАГ больным дополнительно назначались простациклин и бозентан.

В результате одногодичной терапии силденафилом дистанция в Т6МХ оставалась стабильной. Через 3 года у 46% больных отмечалось сохранение или увеличение дистанции в Т6МХ. 60,2% (31%) пациентов с ЛАГ продолжали находиться в стабильном состоянии или улучшали ФК на 1 или 2 по сравнению с исходным (у 25 и 3,6% боль-

ных соответственно спустя 3 года от начала лечения). Выживаемость в течение 1 года (Каплан–Мейер) составила 94%, через 3 года – 79% (рис. 4).

В исследовании SUPER-2 у большинства больных назначалась высокая доза силденафила 240 мг в сутки, отсутствовала контрольная группа. В течение 3-летнего периода наблюдения у больных не возникали клинически значимые НЯ. Побочные явления были выражены незначительно или умеренно (головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, нарушение зрения, боли в животе) и обусловлены за исключением нарушений зрения блокадой ФДЭ-5. Предполагаемым механизмом нарушения цвет-

ного зрения считается угнетение ФДЭ-6, которая участвует в процессе светопередачи в сетчатке. Наиболее часто нарушения зрения возникают у больных старше 50 лет с длительным анамнезом курения, сопутствующим сахарным диабетом, артериальной гипертонией, атеросклерозом [1, 14].

Силденафила цитрат в дозе 20 мг 3 раза в сутки был одобрен FDA для лечения больных ЛАГ с II–IV ФК ВОЗ с целью улучшения переносимости физических нагрузок в 2005 г. В 2009 г. для лечения больных ЛАГ за рубежом появился силденафил в виде раствора для внутривенных инъекций. Препарат в дозе 10 мг (12,5 мл) в виде болюсной инъекции 3 раза в сутки показан больным, которые находятся в стабильном клиническом состоянии, но временно не способны продолжать прием внутрь силденафила [4]. В 2009 г. в Европе для лечения данной категории пациентов был одобрен второй представитель этого класса – тадалафил в дозе 20–40 мг в сутки.

Комбинированная терапия ЛАГ – это одновременное назначение более чем одного класса специфических лекарственных средств, например АРЭ в сочетании с прогестаноидами или ИФДЭ5 [1, 2]. В настоящее время этот подход стал стандартом лечения больных ЛАГ, не достигающим клинического улучшения при назначении единственного препарата патогенетического воздействия. Однако долгосрочная эффективность и безопасность требуют изучения.

Примером сочетания разных классов специфической терапии ЛАГ является исследование PACES-1 (Pulmonary Arterial Hypertension Combination Study of Epoprostenol and Sildenafil), в котором изучалась эффективность силденафила и внутривенного эпопростенола [16]. В 16-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах были включены 267 больных, получавших внутривенную терапию эпопростенолом в течение как минимум 3 мес, при этом доза препарата оставалась стабильной в течение 4 нед до рандомизации. 134 пациента с ЛГ в дополнение к эпопростенолу получали силденафил 20 мг 3 раза в сутки (в течение первых 4 нед) с титрацией до 80 мг 3 раза в сутки (в течение последующих 8 нед). 131 пациент получал плацебо и эпопростенол. **Первичной конечной точкой** явилась динамика дистанции в Т6МХ, **вторичными конечными точками** – индекс по Боргу, гемодинамические параметры, время до развития клинического ухудшения.

Присоединение силденафила к длительной терапии эпопростенолом у больных ЛАГ способствовало улучшению переносимости физических нагрузок, гемодинамических параметров и КЖ, увеличению времени до развития клинического ухудшения. К 16-й неделе лечения больные в группе силденафила имели больший прирост дистанции в Т6МХ по сравнению с плацебо: +29,8 и +1,0 м соответственно ($p < 0,001$). Наибольший эффект комбинированной терапии на толерантность к физическим нагрузкам отмечался в группе больных с исходной дистанцией в Т6МХ ≥ 325 м.

Комбинированная терапия оказывала выраженный позитивный эффект на гемодинамические параметры – ДЛАСр, (-2,8 мм рт. ст.), ЛСС (-150,6 дин/с/см⁻⁵), СВ (+0,9 л/мин) в пользу силденафила по сравнению с плацебо. 242 пациента с ЛАГ, завершившие участие в исследовании PACES-1, продолжали лечение силденафилем и эпопростенолом в течение 3-летнего открытого исследования PACES-2 [1, 12]. Комбинированная терапия приводила к улучшению или стабилизации дистанции в Т6МХ у 59, 44 и 33% пациентов к 1, 2 и 3-му году наблюдения соответственно. ФК улучшился или не изменился у 74, 59 и 46% пациентов к 1, 2, и 3-му году лечения соответственно. Совместная терапия силденафилем и эпопростенолом характеризовалась хорошей переносимостью.

Особое место в стратегии лечения ЛАГ играет мониторинг клинического статуса больных для оценки эффек-

тивности лечения (табл. 9). В соответствии с европейскими рекомендациями через 3–4 мес от начала медикаментозной терапии необходимо изучить влияние терапии на состоянии больных ЛАГ на основании анализа клинической симптоматики и толерантности к физическим нагрузкам (достижение дистанции в Т6МХ > 380 м, II ФК ВОЗ). При отрицательной динамике функционального статуса или отсутствии улучшения больным проводится ТТ ЭхоКГ и КПОС. Назначение комбинированной специфической терапии требуется при наличии критериев, указывающих на худший прогноз заболевания (см. табл. 6).

В заключение следует отметить, что в настоящее время российские врачи могут осуществлять выбор лекарственного препарата специфической терапии ЛАГ с учетом особенностей конкретной клинической ситуации и при необходимости в полной мере реализовать стратегию комбинированной терапии. В России первым из специфических препаратов для лечения ЛАГ (ИЛАГ, синдром Эйзенменгера, ЛАГ на фоне системной склеродермии без выраженного фиброза легких) Фармкомитетом РФ в 2006 г. был одобрен неселективный АРЭ бозентан (Траклир®, «Актелион») с целью улучшения переносимости физической нагрузки и замедления прогрессирования клинических симптомов.

С 2010 г. для лечения среднетяжелой и тяжелой стадии ИЛАГ, семейной ЛАГ, ЛАГ вследствие СЗСТ, приема лекарственных средств или токсинов, а также ЛГ вследствие хронических тромбозов и/или эмболии ЛА при отсутствии возможности хирургического лечения был одобрен ингаляционный илопрост (Вентавис®, «Байер»).

С 2011 г. в нашей стране появился силденафила цитрат (Ревазио®, «Пфайзер») – единственный представитель класса ИФДЭ5, зарегистрированный по показанию ЛГ. Препарат позволяет улучшить физические возможности больных и предотвратить развитие клинического ухудшения у больных ЛАГ или ХТЛГ.

Наконец, в 2012 г. для лечения ЛАГ был одобрен селективный АРЭ амбризентан (Волибрис®, «ГлакоСмит-Кляйн»), эффективность которого была установлена у пациентов с ИЛАГ или наследственной этиологии (64%), ЛАГ вследствие СЗСТ (32%) при II–III ФК ВОЗ.

Несмотря на наличие всех потенциальных возможностей медикаментозной терапии ЛАГ, по-прежнему остается актуальной проблема лекарственного обеспечения пациентов с помощью государственных источников финансирования дорогостоящими препаратами, требующими постоянного назначения. Своевременное назначение больным с верифицированным диагнозом ЛАГ эффективных лекарственных препаратов позволит решать клинические задачи наилучшим образом.

Литература

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537.
2. Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. ВНОК, 2007.
3. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: s43–54.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173: 1023–30.
5. Fisher MR, Forfita PR, Chamera E et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Crit Care Med* 2009; 179: 615–21.
6. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy FR et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Crit Care Med* 2008; 177: 108–13.
7. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792–800.
8. Galie N, Manes A, Negro L et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394–403.

9. Gombert-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *ERJ* 2008; 31 (4): 881–901.
 10. Sitbon O, Humbert M et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780–8.
 11. Olschewski H, Ghofrani HA et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. *German PPH Study Group. Ann Intern Med* 2000; 132: 435–43.
 12. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.

13. Galie N, Rubin U, Jansa P et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–100.
 14. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1342.
 15. Rubin LJ, Fleming T, Galie N et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension. *CHEST* 2011; 140 (5): 1274–83.
 16. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 150 (1): 63.

Нужна ли спирометрия при сердечно-сосудистых заболеваниях?

Б.М.Назаров¹, К.А.Зыков², Л.Г.Ратова¹, О.Ю.Агапова², Ю.А.Долгушева¹, И.Е.Чазова¹

¹ИИИ им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва;

²ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Резюме

В последние десятилетия происходит неуклонный рост распространенности сердечно-сосудистых (ССЗ) и бронхообструктивных заболеваний во всем мире, что привело к высокой частоте встречаемости пациентов с сочетанной патологией, в первую очередь артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и/или бронхиальной астмой (БА). Рост числа пациентов с этой патологией обусловлен как повышением заболеваемости артериальной гипертензией, ХОБЛ и БА, так и увеличением гериатрической популяции больных, у которых эти заболевания весьма распространены. В эпидемиологических исследованиях показано, что ухудшение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности, как и основные сердечно-сосудистые факторы риска. Однако спирометрия у пациентов с ССЗ проводится недостаточно. Недостаточная диагностика ХОБЛ и БА, особенно у пациентов с ССЗ, отрицательно влияет на клиническое течение обоих заболеваний, приводит к неадекватному лечению и ухудшению прогноза для пациента. Необходимость широкого скринингового проведения спирометрии всем пациентам с ССЗ пока не доказана. Отсутствуют референсные значения спирометрических показателей у пациентов с ССЗ, что делает практически невозможным их использование при стратификации сердечно-сосудистого риска. Это диктует необходимость проведения дальнейших исследований, позволяющих уточнить взаимосвязь между тяжестью, особенностями течения разных ССЗ и различными спирометрическими показателями.

Ключевые слова: спирометрия, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма.

Do spirometry for patients with cardiovascular diseases?

B.M.Nazarov, K.A.Zykov, L.G.Ratova, O.Yu.Agapova, Yu.A.Dolgusheva, I.E.Chazova

Summary

In recent decades cardiovascular (CVD) and COPD diseases are widespread around the world, leading to a high prevalence of patients with comorbidity, especially arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and/or bronchial asthma (BA). The growing number of patients with this comorbidity is due to increased hypertension, COPD, and asthma comorbidities, with the increase of the geriatric population of patients with these pathologies. Epidemiological studies have shown that the deterioration of lung function is as strong a predictor of cardiovascular mortality, as well as major cardiovascular risk factors. However, spirometry in patients with CVD is carried out infrequently. Inadequate spirometric diagnostics of COPD and asthma, especially in patients with cardiovascular disease, affects the clinical course of both diseases, leading to inappropriate treatment and poor prognosis for the patient. The need for extensive screening spirometry in all patients with CVD is not proven. There are no spirometry reference values in patients with CVD, which makes it almost impossible to use these parameters in stratification of CV risk. This dictates the need for further research to clarify the relationship between the severity and characteristics of the various CVD and spirometric parameters.

Key words: spirometry, cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma.

Сведения об авторах

Назаров Бадритдин Мухиддинович – аспирант отд-ния гипертензии ИИИ им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
 Зыков Кирилл Алексеевич – д-р мед. наук, рук. лаб. пульмонологии НИМСИ ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ
 Ратова Людмила Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии ИИИ им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
 Агапова Ольга Юрьевна – мл. науч. сотр. лаб. пульмонологии НИМСИ ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ
 Долгушева Юлия Александровна – аспирант отд. гипертензии ИИИ им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
 Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, дир. ИИИ им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в течение многих лет являются ведущей причиной смертности населения практически во всех странах мира, в том числе и в России. Сто лет назад на долю ССЗ приходилось менее 10% смертей. В настоящее время они являются причиной 30% смертей в мире, 40% – в странах с высоким уровнем дохода, 28% – со средним и низким уровнем дохода, а в России составляют 55–57% от общей смертности [1]. И смертность от ССЗ продолжает расти. Так, к 2030 г., по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, на долю ССЗ будет приходиться 24,2 млн (33%) смертей в год [2]. Потеря лет жизни в силу нетрудоспособности – DALY (Disability-adjusted life years – продолжительность жизни, скорректированная на инвалидность) – из-за ССЗ в 1990 г. составила 9,7% [3], а в 2001 г. – 14% [4].

К наиболее часто встречающимся болезням сердечно-сосудистой системы относятся артериальная гипертензия

(АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз, нарушения ритма сердца (НРС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В формировании структуры заболеваемости и смертности от патологии сердечно-сосудистой системы ведущую роль играет АГ и ее осложнения. Это обусловлено как широкой распространенностью АГ (около 40% взрослого населения Российской Федерации имеют повышенный уровень артериального давления – АД), так и тем, что она является важнейшим фактором риска основных ССЗ – инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта, главным образом определяющих высокую смертность в нашей стране. По данным проспективного наблюдения показано, что наличие АГ увеличивает риск смерти от ИБС в 3 раза, мозгового инсульта – в 6 [5, 6]. Вклад АГ в смертность лиц среднего возраста от ССЗ составляет 40%, а в смертность от мозгового инсульта – 70–80% [7]. Распространенность АГ в России

составила в 2009 г. 40,8% (у мужчин – 36,6%, женщин – 42,9%) и, как показали исследования последних лет, не имеет тенденций к снижению. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания в последние годы значительно выросла и составляет 83,9–87,1%. Однако ситуация осложняется недостаточным контролем АД у пациентов. Принимают антигипертензивные препараты 69,5% больных АГ, из них эффективно лечатся 27,3%, а контролируют АД на целевом уровне только 23,2% пациентов [8, 9]. ИБС является одной из основных причин смертности в большинстве экономически развитых стран мира. В настоящее время распространенность ИБС среди населения России составляет 13,5% (у мужчин – 14,3%, женщин – 13,0%). Это более чем в 3 раза превышает аналогичные показатели в США, где распространенность ИБС, по данным Американской ассоциации сердца, составляла в 2004 г. лишь 4,9%. Распространенность ИБС увеличивается с возрастом, и в нашей стране составляет более 50% среди населения старше 70 лет [10]. Еще одной распространенной патологией в кардиологии являются НРС и нарушения проводимости сердца. НРС – частые спутники многих ССЗ, как правило, ухудшают прогноз, снижают качество жизни и являются причиной смерти больных. По данным Американской ассоциации кардиологов, они уносят от 300 до 600 тыс. жизней в год, что составляет одну смерть в минуту. ХСН всегда развивается на фоне уже имеющихся ССЗ, является их конечным исходом и значительно увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти. По данным эпидемиологических исследований последних 5 лет, проведенных в нашей стране, показано, что в 2002 г. в РФ насчитывалось 8,1 млн человек с четкими признаками ХСН, из которых 3,4 млн имели терминальный, III–IV функциональный класс заболевания [11]. У 4/5 всех больных с ХСН в России это заболевание ассоциируется с АГ и 2/3 – с ИБС [11].

Наравне с ССЗ болезни органов дыхания в настоящее время являются актуальной проблемой современной медицины [12]. Они обусловлено около 1/3 всех причин обращения за медицинской помощью у пациентов в возрасте старше 5 лет, а в структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности они занимают 1-е место. В США приблизительно 14 млн человек страдают хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [13] и примерно 5% популяции, или около 10 млн человек, страдают бронхиальной астмой (БА). В России ХОБЛ занимает 4–5-е место среди всех причин смерти после ССЗ, сахарного диабета и травм. По данным Российского респираторного общества, число больных ХОБЛ в нашей стране превышает 11 млн человек. Распространенность БА в разных странах колеблется от 4 до 18%, однако эти цифры не отражают истинной ситуации [14, 15]. В России ежегодно регистрируется до 120 тыс. новых случаев БА и число больных в настоящее время превышает 6 млн. В мире около 3,6 тыс. человек ежегодно умирают от БА, несмотря на наличие эффективных методов лечения [16]. В США эти заболевания являются причиной свыше 17 млн визитов к врачу в год общей стоимостью более 10,4 млрд дол. США [17]. При этом в последние десятилетия происходит неуклонный рост распространенности бронхолегочных заболеваний (в основном ХОБЛ и БА) во всем мире, особенно в развитых странах с большой продолжительностью жизни. Если к этим пациентам добавят больных с интерстициальными заболеваниями легких, невромышечными расстройствами, раком легкого и сердечно-сосудистой патологией, становится ясно, что лица с хроническими сердечно-сосудистыми и бронхолегочными заболеваниями составляют немалую долю населения.

В настоящее время отмечается высокая частота встречаемости пациентов с сочетанной патологией, имеющая тенденцию к увеличению, в том числе и больных с ССЗ и бронхообструктивными заболеваниями (БОЗ) [18]. У больных АГ и ИБС сопутствующая легочная патология встречается в 15–30% случаев. Среди пациентов с БА АГ

выявляется в 34% случаев [19, 20]. При этом отмечено, что среди пациентов с БА распространенность АГ на 36% выше, чем у пациентов без бронхолегочной патологии [21]. При ХОБЛ в качестве коморбидных состояний на первом месте стоит АГ, увеличивая количество госпитализаций и смертность от ХОБЛ [22]. Последняя диагностируется у каждого 4-го пациента с АГ в возрасте от 25 до 64 лет [23]. Среди пациентов с ХОБЛ АГ выявляется в 62,2% случаев, ИБС – 27%, атеросклероз сонных артерий – 43,6% и ХСН – 23,6% [24]. Рост числа больных с сочетанием АГ и БОЗ обусловлен как повышением заболеваемости АГ, ХОБЛ и БА, так и увеличением гериатрической популяции больных, у которых данные патологии весьма распространены [19, 21].

Наличие у пациента сочетания ССЗ и БОЗ существенно влияет на их клиническое течение, ухудшает прогноз и создает трудности для терапевтов, кардиологов и пульмонологов при подборе терапии и динамическом наблюдении за этими пациентами. Прогноз наиболее неблагоприятен при сочетании ХОБЛ с некоторыми ССЗ. Из ряда эпидемиологических исследований известно, что ухудшение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности, как и основные сердечно-сосудистые факторы риска. Продемонстрировано, что уменьшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на 10% увеличивало общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую – 28%, риск развития ИБС – 20% [25]. Частое сочетание АГ и БОЗ частично объясняет наличие общих факторов риска и патогенетических механизмов (системное воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гипоксия и гиперкапния при ХОБЛ) [26, 27]. Известно, что больные, страдающие тяжелыми формами ХОБЛ, относятся к группе высокого риска внезапной смерти, одной из причин, ведущей к внезапной смерти, является НРС. Эпидемиология аритмий у больных ХОБЛ и их связь со смертельными исходами была изучена в исследовании датских ученых Copenhagen City Heart Study [28]. В этом уникальном эпидемиологическом исследовании было показано, что частота фибрилляции предсердий находится в прямой зависимости от показателей нарушения вентилиционной функции легких. Так, у больных ХОБЛ, у которых в анамнезе не было указаний на перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий возникла в 2 раза чаще при значении $ОФВ_1 < 60%$ в сравнении с контрольной группой, которую составили больные ХОБЛ с показателями $ОФВ_1 > 60%$. В последние годы проблема аритмий у больных ХОБЛ при разных стадиях заболевания и обострении привлекает все больше внимание. Так, в исследовании R.Kleiger и соавт. нарушения ритма встречались в 84% случаев, из них суправентрикулярная тахикардия – в 52%; преобладали желудочковые формы нарушения ритма (74%) [29]. Авторы также пришли к заключению, что снижение $ОФВ_1$ является фактором, повышающим частоту регистрируемых аритмических эпизодов. Патогенез развития нарушений ритма у больных ХОБЛ носит мультифакторальный характер. Среди факторов, провоцирующих развитие аритмии, выделяют лекарственные средства, которые назначаются этим пациентам, дисфункцию автономной проводниковой системы сердца, АГ, ИБС, дисфункцию левого и правого желудочка, повышение уровня катехоламинов в крови при развитии гипоксемии. Среди прочих аритмогенных факторов также указывают гипокалиемию, гипомagneмию, респираторный ацидоз. Как уже упоминалось, сочетание АГ и ХОБЛ достаточно распространено в клинической практике. Трудности ведения этой категории пациентов связаны в первую очередь с тем, что некоторые антигипертензивные препараты могут вызывать эффект бронхоконстрикции, тем самым усугубляя течение ХОБЛ. Общие рекомендации основаны на предельно осторожном назначении β -адреноблокаторов. ИБС и ХОБЛ также достаточно часто являются сопутствующи-

ми заболеваниями. В клинической практике порой бывает трудно определить, какая из патологий в данной клинической ситуации ведущая. Подтверждением этого положения служит исследование S.Behar и соавт, в ходе которого проводили диагностику ХОБЛ и ее влияния на прогноз у более чем 5 тыс. пациентов, перенесших ИМ. Частота вновь обнаруженной ХОБЛ составила 7% случаев, и она чаще выявлялась у активных и пассивных курильщиков. У пациентов с недиагностированной ранее ХОБЛ и перенесших ИМ была более высокая летальность и больший процент развития легочно-сердечной недостаточности [7]. ХСН является клинической проблемой, также говорящей о неблагоприятном прогнозе у больных ХОБЛ. Ее диагностика у таких пациентов особенно сложна, так как клинические проявления очень схожи и зачастую ХСН маскируется проявлениями острой или хронической дыхательной недостаточности. Ведущее место в симптомах занимает одышка, интенсивность которой возрастает при физической нагрузке.

Частым симптомом у пациентов с ССЗ и обструктивными заболеваниями легких является одышка. Однако одышка при физической нагрузке – это распространенный симптом не только у пациентов с болезнями легких и/или сердца, но и у людей с отсутствием этих заболеваний (около 24%), и ее наличие связано с ухудшением прогноза даже у формально здоровых людей [30, 31]. Поэтому существование одышки у человека имеет большое значение для здравоохранения и нуждается в большем внимании со стороны врачей (терапевтов, кардиологов, пульмонологов), тем более что этот симптом легко выявить и распознать. Наличие одышки может влиять на общую смертность независимо от других факторов риска [31]. Кроме того, выраженность одышки является более значимым фактором 5-летней выживаемости, чем обструкция дыхательных путей, у пациентов с ХОБЛ [32]. В нескольких исследованиях была установлена связь между одышкой и сердечно-сосудистой смертностью [33–39].

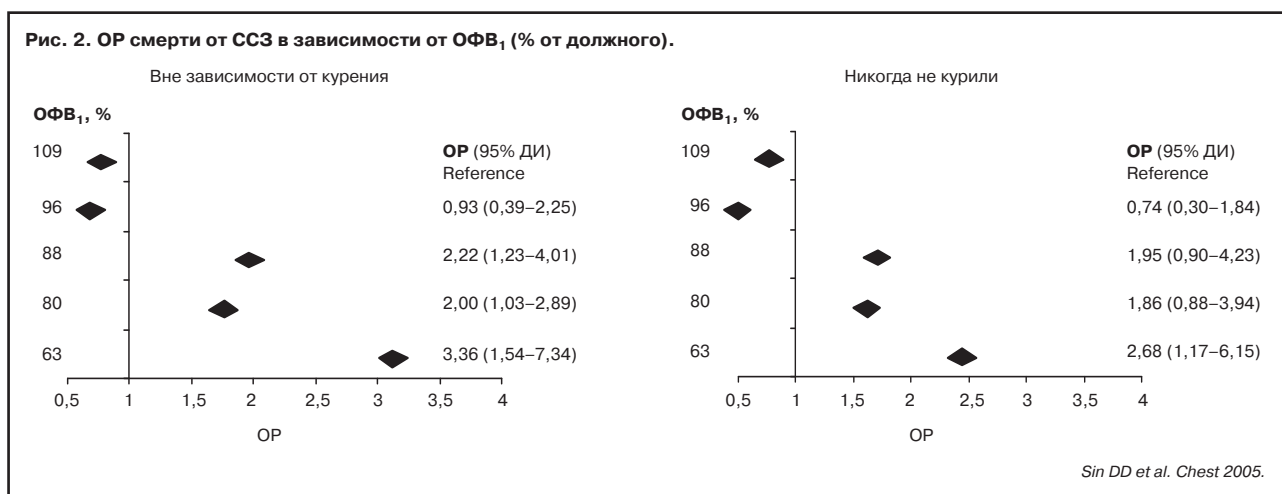
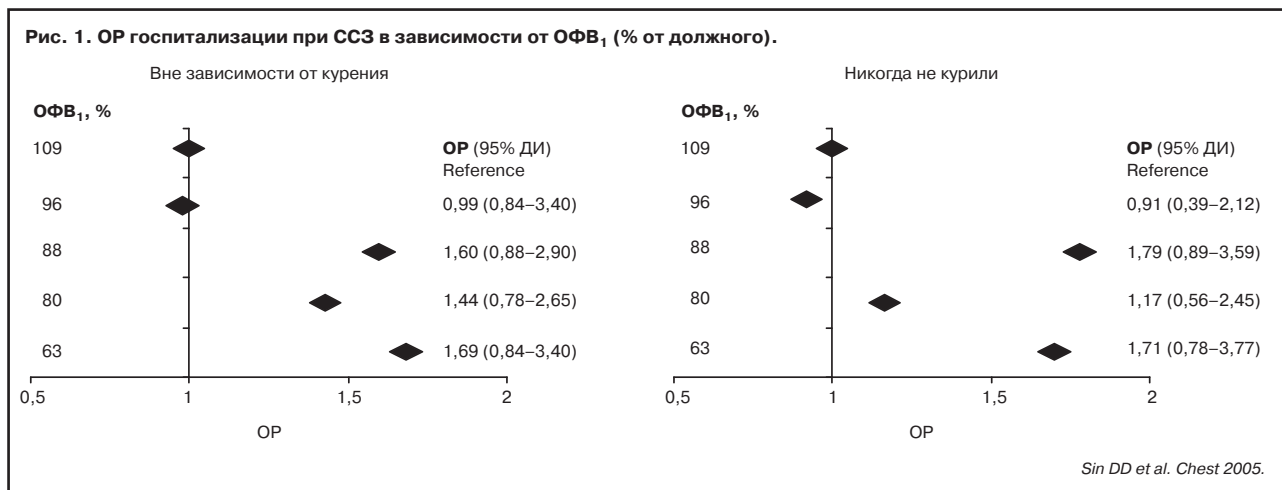
Больные с хроническими легочными заболеваниями и ССЗ нередко ограничены в физической активности из-за дыхательного дискомфорта. Снижение функционального статуса, качества жизни, инвалидизация являются частыми последствиями одышки. У части пациентов выраженная одышка может сохраняться, несмотря на адекватную терапию. В таких случаях необходимо верифицировать механизмы одышки у конкретного пациента, поскольку часто в основе ограничения физической активности у таких больных лежит несколько процессов, например ХОБЛ в сочетании с ССЗ, либо повышенная эмоциональная реактивность, усиливающая дыхательный дискомфорт. Если эти факторы определены, легче разработать соответствующую стратегию лечения. В частности, показано, что программы реабилитации легочных больных уменьшают одышку, снижают частоту госпитализаций и улучшают качество жизни [16, 40], хотя механизм такого эффекта реабилитации до конца неясен. Поэтому важным элементом на первом этапе обследования пациентов с сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией является дифференциальная диагностика одышки, что в большинстве случаев вводит в заблуждение практикующих врачей, так как трудно достоверно уточнить генез одышки у этой категории пациентов, что в итоге ведет к выбору неправильной тактики лечения. Для обследования больных с ССЗ в клинической практике используется много функциональных и лабораторных методов исследования, которые широко распространены и активно применяются в клинической практике (электрокардиография – ЭКГ, эхокардиография, определение натрийуретического пептида и другие методики). Для обследования пациентов с обструктивными заболеваниями используются рентгенография грудной клетки, и особое внимание уделяется компьютерной спирометрии.

Около 20% взрослого населения имеют снижение значений $ОФВ_1$, что указывает на нарушение функции легких

[41]. Большинство из этих людей страдают ХОБЛ, БА или интерстициальными заболеваниями легких, в основе которых лежит системное воспаление [42–47], и содержание в крови маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, колеблется в зависимости от $ОФВ_1$ человека. В популяции у лиц с низким $ОФВ_1$ наблюдаются самые высокие уровни С-реактивного белка, фибриногена и других системных воспалительных маркеров, в то время как с высоким $ОФВ_1$ ассоциирован низкий уровень маркеров воспаления [41, 43]. Поскольку системное воспаление наблюдается и при ССЗ, в частности при атеросклерозе, а также имеются экспериментальные работы, говорящие о его важной роли в патогенезе АГ. Поэтому снижение $ОФВ_1$ может быть важным фактором риска заболеваемости и смертности от ССЗ. В исследовании M.Zureik анализировались показатели $ОФВ_1$ и скорость пульсовой волны у 194 практически здоровых мужчин среднего возраста без ИБС [48]. Авторы показали, что независимое от всех установленных факторов риска атеросклероза снижение $ОФВ_1$ связано с увеличением скорости пульсовой волны. С каждым падением $ОФВ_1$ на 193 мл скорость пульсовой волны увеличивалась на 2,5 м/с. Снижение $ОФВ_1$ /форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) было также обратно пропорционально скорости пульсовой волны, что позволяет считать этот показатель независимым фактором риска эндотелиальной дисфункции.

Выявлению взаимосвязи между величиной $ОФВ_1$ и смертностью от ССЗ посвящено несколько популяционных исследований. В проспективном исследовании T.Beatu больные с наиболее высоким квинтилем скорости падения $ОФВ_1$ имели относительный риск (ОР) смерти от ССЗ 1,93 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,46–2,54) по сравнению с самым низким квинтилем $ОФВ_1$ [49]. M.Higgins и соавт. в когортном исследовании Tecumseh Cohort, сравнив группы пациентов с $ОФВ_1 \geq 2$ л и $ОФВ_1 < 2$ л, выявили 5-кратное увеличение ОР смертности от ССЗ у больных со значениями $ОФВ_1 < 2$ л (ОР 5,03; 95% ДИ 3,07–8,22) [50]. В исследовании Harvard Six Cities Study при самом высоком квинтиле $ОФВ_1$ ОР смерти у женщин составил 2,74 (95% ДИ 1,93–3,90), мужчин – 1,42 (95% ДИ 1,07–1,90) по сравнению с самым низким квинтилем скорости падения $ОФВ_1$ [51]. В обзоре литературы D.Sin собраны данные 12 крупных длительных популяционных исследований, опубликованных до 2004 г., в которых анализировали зависимость риска сердечной смерти от $ОФВ_1$. Общее число участников составило 83 880, суммарный ОР 1,99 (95% ДИ 1,71–2,29). После поправок на анамнез курения у некурящих получены аналогичные данные (суммарный ОР 1,67, 95% ДИ 0,35–2,01) [46].

Учитывая, что $ОФВ_1$ может снижаться при разных обструктивных и рестриктивных заболеваниях легких, важна оценка $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ или индекса Тиффно для уточнения характера обструкции дыхательных путей. В проспективном исследовании, длившемся 13 лет, был обследован 621 мужчина в возрасте 68 лет [52]. Регистрировались все коронарные события, определенные как фатальный или нефатальный ИМ, случаи смерти, обусловленные ИБС. Почти 60% летальных исходов были подтверждены результатами аутопсий. После внесения поправок в статистическую модель с учетом статуса курения, потребления алкоголя, наличия стенокардии, сахарного диабета и физической активности риск развития коронарных событий у больных с наиболее высоким квинтилем падения индекса $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ ($\geq 77,3\%$) увеличивался в среднем на 73% ($p=0,01$) по сравнению с пациентами с самым низким квинтилем ($\leq 66,3\%$). Риск развития комбинированных желудочковых аритмий был на 83% чаще при самом низком квинтиле индекса $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ по отношению к наиболее высокому квинтилю. При сочетании у пациента снижения индекса $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ и аритмии риск развития коронарных событий увеличивался в 2 раза (ОР 2,43; 95% ДИ 1,36–4,32) [52]. D.Sin и S.Man в когортном исследовании с участием 6629 человек показа-



ли, что при тяжелой степени легочной обструкции (ОФВ₁ < 50%, индекс ОФВ₁/ФЖЕЛ ≤ 70%) на ЭКГ регистрировали в 2,1 раза больше признаков, характерных для вероятного или предшествующего ИМ. При средней степени обструкции дыхательных путей (ОФВ₁ 50–80% от должного) риск развития сердечно-сосудистых событий также оставался высоким, но был меньше, чем при тяжелой обструкции. По данным длительного популяционного исследования и метаанализа больших клинических исследований, в которых оценивался ОФВ₁, показано, что его снижение является независимым от курения маркером сердечно-сосудистой смертности (рис. 1, 2) [19].

Выявление бронхообструкции с определением ОФВ₁ и индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ проводится с помощью спирометрии [53]. Она служит на сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики и мониторинга ХОБЛ [54], является методом выбора для оценки выраженности и обратимости бронхиальной обструкции в процессе диагностики БА [14]. Проведение спирометрии позволяет значительно раньше и чаще диагностировать ХОБЛ, выявляя это заболевание на ранней стадии, когда адекватная терапия может наиболее эффективно повлиять на прогноз [54]. В исследовании DIDASCO Study показано, что 42% случаев обструктивных заболеваний легких не были бы установлены без скринингового использования спирометрии [55]. Известно, что в первичном звене медицинской помощи спирометрия используется недостаточно. Внедрение ее в широкую поликлиническую практику затруднено в связи с нехваткой оборудования, времени у врача, отсутствием должным образом обученных сотрудников, недостаточностью знаний для правильной интерпретации результатов спирометрии. Однако при соответствующем обучении спирометрия выполнима на уровне первичного звена медицинской помощи и является достаточно точным исследованием [53]. Показано, что

использование анкет для скрининга респираторных симптомов у населения позволяет выявить лиц, у которых при последующей спирометрии можно диагностировать обструктивные заболевания легких [56]. Используя анкетный опрос, можно повысить эффективность и экономичность раннего выявления данной патологии, так как проведение скрининга спирометрии среди всего населения является затратным методом [57]. Важность спирометрии в диагностике обструктивных заболеваний легких настолько велика, что во всем мире, начиная с 2010 г., 14 октября объявлено Днем спирометрии. В этот день все желающие могут пройти обследование для выявления БОЗ. По мнению ведущих российских экспертов по респираторной патологии, спирометрию необходимо использовать как обязательную методику обследования наряду с измерением АД или регистрацией ЭКГ. По результатам многочисленных клинических исследований доказано, что изменения показателей, полученных при спирометрии и говорящих о наличии БОЗ, появляются значительно раньше, чем жалобы у пациента, в связи с чем рекомендуется использовать данную методику как обязательную при диспансерных осмотрах.

При несомненной пользе выполнения спирометрии не только у пациентов с жалобами, свидетельствующими о наличии БОЗ, этот метод, как и любой другой метод диагностики, не лишен некоторых недостатков и ограничений. Для получения объективных данных при спирометрическом исследовании, согласно международным стандартам по исследованию функции легких, необходимо добиваться минимального расхождения данных – абсолютные значения показателей не должны отличаться более чем на 200 мл или 5% [53]. При этом пациент выполняет не менее трех воспроизводимых попыток дыхательных маневров, для чего ему может потребоваться сделать пять и более попыток. Нельзя также не учитывать прове-

Относительные противопоказания к спирометрии	
Относительные противопоказания	Обоснование
Респираторная инфекция	Риск загрязнения оборудования и последующего инфицирования других пациентов Необъективные результаты
Кровохарканье неизвестного происхождения	Риск легочного кровотечения Пациент может болеть туберкулезом легких
Пневмоторакс	Ухудшение состояния
ИМ или инсульт в течение 1 мес, нестабильная стенокардия, тромбоз легочной артерии	Может привести к ухудшению состояния (развитие приступа стенокардии, значимое изменение АД)
Неконтролируемая АГ, геморрагический инсульт в анамнезе	Значимое повышение АД, может спровоцировать повторный геморрагический инсульт
Недавнее оперативное вмешательство на грудной или брюшной полости, глазах; послеоперационные грыжи	Нежелательное повышение внутрибрюшного, внутригрудного или внутриглазного давления
Тошнота, рвота, любые боли	Влияет на способность пациента к сотрудничеству и выполнению инструкций
Деменция, психические нарушения	Пациент не сможет выполнять инструкции

дение бронходилатационной пробы с короткодействующими β -агонистами (чаще всего с сальбутамолом), применение которых может привести к развитию побочных эффектов в виде тремора, головной боли, возбуждения, изменения АД, тахикардии, головокружения, гипокалиемии. Поэтому, несмотря на то что спирометрия не имеет абсолютных противопоказаний к проведению, необходимо учитывать относительные противопоказания, особенно у пациентов, имеющих ССЗ (см. таблицу). В этих случаях желательнее отложить проведение спирометрии до стабилизации состояния пациента [58].

Еще одной проблемой при проведении спирометрии является трактовка полученных результатов, особенно у пациентов старших возрастных групп и с ССЗ, что может привести к гипердиагностике ХОБЛ и назначению лечения, ненужного пациентам. Также пока отсутствуют убедительные доказательства значимого снижения риска развития обострений и улучшения прогноза у пациентов с ХОБЛ при раннем скрининге с помощью спирометрии, однако все эти исследования оценивали риск обострений ХОБЛ и смерти от нее, тогда как большинство таких пациентов умирают от сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время более 90% пациентов с $ОФВ_1 \geq 50\%$ от должного не знают о наличии у них заболевания и не получают необходимого им лечения. Поэтому проведение скрининга с помощью спирометрии особенно важно у пациентов с ССЗ, так как у этой категории больных выявление ХОБЛ на ранних стадиях заболевания, когда степень тяжести бронхообструкции легкая или средняя, может способствовать отказу от курения, а назначение адекватной терапии поможет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них.

Таким образом, по данным многочисленных исследований показана четкая взаимосвязь между снижением $ОФВ_1$ с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Снижение $ОФВ_1$ является независимым фактором риска смерти от ССЗ наряду с курением, АГ и другими факторами риска. Измерение $ОФВ_1$ с помощью спирометрии легко выполнимо в амбулаторных условиях и обеспечивает дополнительную информацию, которая может помочь точнее стратифицировать риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них у пациентов с ССЗ или БОЗ, сочетанной кардиореспираторной патологией и у формально здоровых лиц. У пациентов с ССЗ проведение спирометрии позволяет уточнить генез одышки, а при сочетанной кардиореспираторной патологии – оценить вклад каждого из заболеваний в ее выраженность. Особенно актуально проведение спирометрии в первичном звене здравоохранения с целью диагностики, так как жалобы пациентов с БОЗ и ССЗ мо-

гут на первый взгляд быть практически одинаковыми, а также последующего подбора терапии и дальнейшего динамического наблюдения пациентов. К сожалению, исследования, оценивающие функцию легких ($ОФВ_1$, индекс $ОФВ_1/ФЖЕЛ$), у пациентов с ССЗ в зависимости от имеющегося заболевания практически отсутствуют, также нет референсных значений $ОФВ_1$ и индекса $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ при ССЗ, которые можно было бы в дальнейшем использовать для оценки факторов риска ССЗ. Необходимо проведение работ, позволяющих уточнить взаимосвязь между тяжестью и особенностями течения разных ССЗ (АГ, ИБС, НРС, ХСН) и величиной $ОФВ_1$. Учитывая явную недостаточность информации и большую частоту встречаемости сочетанной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологии, мы решили изучить респираторную функцию у пациентов с ССЗ (АГ, ИБС, ХСН, НРС). Целью данного исследования является оценка респираторной функции по показателям компьютерной спирометрии у пациентов с ССЗ без сопутствующей легочной патологии в зависимости от клинико-диагностических особенностей ССЗ.

Таким образом, проведение работ по исследованию спирометрических параметров у пациентов с ССЗ позволит уточнить диагностическую ценность данного метода исследования у больных с сочетанной бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологией и повысить качество их лечения.

Литература

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzatim et al. Global burden of disease and risk factors. Washington (DC): World Bank, 2006. Chapter 1.
- MacKay J, Mensab G. The atlas of heart disease and stroke. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004.
- Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA, Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank (Global Burden of Disease and Injury Series, Vol. I).
- Mathers CD, Lopez A, Stein P et al. Deaths and disease burden by cause: global burden of disease estimates for 2001 by World Bank country groups. Washington. The World Health Organization (WHO), the World Bank, and the Fogarty International Center, US National Institutes of Health (NIH), 2003. DCPD Working papers series No. 18. Second project on disease control priorities in developing countries (DCPP). Retrieved October 2005.
- Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина А.В. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. РМЖ. 1997; 9 (5): 551–8.
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996; 275 (24): 1571–6.
- Bebar S, Panosb A, Reicher-Reiss H et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. Am J Med 1992; 93 (6): 637–41.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–25.

9. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*. 2009; 12: 39–42.
10. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). *Тер. архив*. 2011; 1: 7–11.
11. Агеев Ф.Т., Даниелян С.А., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Сердеч. недостаточность*. 2004; 5 (1): 4–7.
12. Респираторная медицина. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
13. American thoracic society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77–S120.
14. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Update Dec 2011.
15. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59 (5): 469–78.
16. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH et al. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 935–40.
17. Higgins M. Epidemiology of obstructive pulmonary disease. In: R. Cassaburi, T.L. Petty eds. *Principles and practice of pulmonary rehabilitation*. WB. Saunders, Philadelphia, 1993.
18. Бронхиальная астма. Руководство для врачей (формулярная система). Пульмонология. 2004; 206–41.
19. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127 (6): 1952–9.
20. Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция у больных бронхиальной астмой с хроническим легочным сердцем. *Рос. мед. журн.* 2002; 4: 22–4.
21. Dogra S, Ardern C, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J Asthma* 2007; 44: 849–54.
22. Perera PN, Armstrong EP, Sherrill DL, Skrepnek GH. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality. *COPD* 2012; 9 (2): 131–41.
23. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–9.
24. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2009; 4: 9–16.
25. Antonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung health study research group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
26. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012; 48 (3): 86–98.
27. Thomas M, Taylor R. Assessing inflammatory phenotypes and improving the cost-effectiveness of asthma and COPD care in the community. *Prim Care Respir J* 2011; 20 (4): 349–50.
28. Buch P, Friberg J, Scharling H et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003; 21 (6): 1012–6.
29. Kleiger RE, Senior RM. Long-term electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with chronic airway obstruction. *Chest* 1974; 65 (5): 483–7.
30. Boezen HM, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Breathlessness in elderly individuals is related to low lung function and reversibility of airway obstruction. *Eur Respir J* 1998; 12: 805–10.
31. Rosengren A, Wilhelmsen L. Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 962–9.
32. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434–40.
33. Carpenter L, Beral V, Strachan D et al. Respiratory symptoms as predictors of 27 year mortality in a representative sample of British adults. *BMJ* 1989; 299: 357–61.
34. Frostad A, Soyseth V, Andersen A, Gulsvik A. Respiratory symptoms as predictors of all-cause mortality in an urban community: a 30-year follow-up. *J Intern Med* 2006; 259: 520–9.
35. Frostad A, Soyseth V, Haldorsen T et al. Respiratory symptoms and long-term cardiovascular mortality. *Respir Med* 2007; 101: 2289–96.
36. Huijnen B, Horst F, Amelvoort L et al. Dyspnea in elderly family practice patients. Occurrence, severity, quality of life and mortality over an 8-year period. *Fam Pract* 2006; 23: 34–9.
37. Stavem K, Sandvik L, Erikssen J. Breathlessness, pblegm and mortality: 26 years of follow-up in healthy middle-aged Norwegian men. *J Intern Med* 2006; 260: 332–42.
38. Tessier JF, Nejari C, Letenieur L et al. Dyspnea and 8-year mortality among elderly men and women: the PAQUID cohort study. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 223–9.
39. Ebi-Kryston KL. Respiratory symptoms and pulmonary function as predictors of 10-year mortality from respiratory disease, cardiovascular disease, and all causes in the Whitehall study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 251–60.
40. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 861–4.
41. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003; 114: 758–62.
42. Camilli AE, Robbins DR, Lebowitz MD. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 795–800.
43. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–9.
44. Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1414–8.
45. Takabatake N, Nakamura H, Abe S et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1179–84.
46. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121 (Suppl): 1275–130S.
47. Yamanouchi H, Fujita J, Yoshinouchi T et al. Measurement of hepatocyte growth factor in serum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med* 1998; 92: 273–8.
48. Zureik M, Benetos A, Neukirch C et al. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2181–5.
49. Beaty TH, Newill CA, Cohen BH et al. Effects of pulmonary function on mortality. *J Chronic Dis* 1985; 38: 703–10.
50. Higgins MW, Keller JB. Predictors of mortality in the adult population of Tecumseh. *Arch. Environ. Hlth* 1970; 21: 418–24.
51. Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, Ferris BG. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six US cities. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S49–S55.
52. Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from men born in 1914, Malmo, Sweden. *Circulation* 2001; 103: 3086–91.
53. GOLD Spirometry Guide. Spirometry for health care providers. Update June 2010.
54. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Update Dec 2011.
55. Buffels J, Degryse J, Heyrman J, Decramer M. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO study (Randomized Controlled Trial). *Chest* 2004; 125 (4): 1394–9.
56. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ et al. Symptom based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration* 2006; 73 (3): 277–8.
57. Van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E et al. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *Br Med J* 2002; 324: 1370–5.
58. Levy ML, Quanjer PH, Booker R et al. Diagnostic spirometry in primary care: proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations. *Primary Care Respiratory J* 2009; 18 (3): 130–47.

— * —

Современная филогенетическая теория патологии, патогенез эссенциальной артериальной гипертензии и единый алгоритм поражения органов-мишеней

В.Н.Титов

Институт клинической кардиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

Резюме

Раздельная регуляция функций 2 отделов артериального русла: филогенетически раннего дистального – артериол мышечного типа, миллионов локальных перистальтических насосов, и более позднего проксимального отдела, сердца и артерий эластического типа, – явилась основой того, что их несогласованность, сформированная на разных ступенях филогенеза, стала проявляться в форме функциональных нарушений в паракринных сообществах. На уровне организма мало способов оказать влияние на функцию паракринных сообществ клеток. Нарушения метаболизма в паракринных сообществах можно нормализовать путем использования биологической реакции артериального давления (АД). Основу патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) составляют нарушения *in vivo* биологических функций гомеостаза, экзотрофии, эндоэкологии и адаптации. При эссенциальной АГ первичные нарушения формируются на уровне паракринных сообществ органов в дистальном отделе артериального русла, но не в органах-мишенях. И только позже, когда компенсаторно происходит активация биологической реакции АД и формируется несоответствие регуляции на уровне паракринных сообществ и организма, в процесс вторично вовлекаются органы-мишени: почки, легкие и головной мозг, имеющие собственные системы гемодинамики. Сердце является 4-м органом-мишенью при эссенциальной АГ. Филогенетически обоснованное несоответствие регуляции метаболизма в паракринных сообществах клеток и на уровне организма составляет основу патогенеза эссенциальной АГ.

Ключевые слова: R.Virchow, патогенез, филогенез, артериальная гипертензия, биологические функции, биологические реакции.

A modern phylogenetic theory of pathology, pathogenesis of essential arterial hypertension and universal algorithm of damage to the target organs

V.N.Titov

Summary

Separate regulation of 2 arterial beds – phylogenetically early muscle arterioles (millions of local peristaltic pumps) and phylogenetically late proximal region, heart and elastic arteries – is the basis for the phenomenon that their non-coordination formed at different stages of phylogenesis manifests itself in functional disorders in paracrine cell communities. There is a small number of means to produce any effect on the paracrine cell community function at the level of the organism. Metabolic disorders in these communities can be normalized via the biological reaction of arterial pressure (AP). Pathogenesis of essential arterial hypertension is based on *in vivo* disorders of the biological functions of homeostasis, exotrophy, endoecology and adaptation. In essential hypertension, primary disorders form at the paracrine cell community level in the distal area of arterial bed, but not in the target organs. Only later, after compensatory activation of the biological reaction of AP and formation of discrepancy between regulations at the organism and paracrine cells communities, the process secondarily involves the target organs: kidneys, lungs and brains which have autonomous hemodynamics systems. The heart is the fourth target organ in essential hypertension. The pathogenesis of essential hypertension is based on phylogenetic discrepancy between metabolism regulation at the levels of the entire body and paracrine cell communities.

Key words: R.Virchow, pathogenesis, phylogenesis, arterial hypertension, biological functions, biological reactions.

Сведения об авторе

Титов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., руж. лаб. клинической биохимии липидов и липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ РКНИК Минздрава РФ. E-mail: vn_titov@mail.ru

Прежде чем продолжить совершенствование медицинской науки в XXI в., желательнее сформировать в среде клинических специалистов понимание того, что медицинская наука – это часть общей биологии, а человек *Homo sapiens* – один из видов млекопитающих, который обладает исключительным интеллектом, но процессы его метаболизма по степени совершенства уступают многим видам животных. Биологические, биохимические и физиологические процессы в организме человека сформировались на протяжении десятков, сотен миллионов лет жизни в водах трех последовательных мировых океанов и адаптации при выходе в четвертый мировой воздушный океан, на сушу [1]. Эти процессы являются во многом консервативными и очень не просто приспособились к жизни в условиях пятого мирового океана. Это оказался самый губительный для человека мировой океан – современные условия выраженного нарушения, в первую очередь, биологической функции трофологии (функции питания сотен миллионов человек) кардинально не соответствуют тем условиям, в которых произошло формирование основ биологических функций и биологических реакций. Однако не бывает интеллекта без сомы, и о теле, соматическом здоровье, приходится думать. *Homo sapiens* в большой мере сам сформировал условия для становле-

ния болезней цивилизации и своим же интеллектом обязан в этом разобратся.

Характерной особенностью начала XXI в. в медицине является то, что достижения биолого-медицинских, диагностических дисциплин в значительной мере опережают успехи клиницистов при лечении наиболее распространенных в популяции заболеваний. Это атеросклероз, резистентность к инсулину (ИНС), сахарный диабет, эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) и ожирение; их мы образно именуем «метаболическими пандемиями» [2]. Если ожидания практической реализации в клинике достижений генетики и геномики, полиморфизма генов себя не оправдали, то возможности метабономики, липидомики [3] и протеомики столь велики, что использовать их в диагностике мы еще не начали. Мы не имеем для этого теоретической базы – современной теории патологии [4], понимания единого алгоритма становления (патогенеза) заболевания вне зависимости от этиологических факторов.

Филогенетическая теория патологии, единый алгоритм патогенеза

Теория становления болезней, теория патологии, сформирована в 1824 г., более 150 лет назад, работами

К.Рокитанского и в 1849 г. – работами Р.Вирхова. В настоящее время совершенствование медицинской науки и практики, тенденции развития общей биологии, физической химии и диагностических дисциплин требуют формирования новой теории патологии – теории XXI в. Желательно, чтобы такая теория вообрала: а) все положения гуморальной и клеточной патологии XIX в. [5]; б) достижения патологии в XX в. [6]; в) все положения физической химии и г) новые методологические подходы общей биологии [7]. Мы предлагаем разобраться в общности и различии этиологии и патогенеза распространенных в популяции XX и XXI в. заболеваний, в частности, эссенциальной АГ, частота которой в популяции развитых стран превышает 20–25%.

Любое биологическое исследование оправдано лишь в том случае, если оно имеет эволюционный выход [8]. Становление патофизиологии и патологии, формирование патогенеза «метаболических пандемий» происходили на разных ступенях филогенеза одновременно (параллельно) с физиологичным развитием и совершенствованием каждой из биологических функций и биологических реакций. Формирование их в филогенезе происходило далеко не одновременно. Между становлением на ступенях филогенеза биологической функции трофологии (питание) и биологической функции локомоции (движение за счет поперечнополосатых мышц) – дистанция в сотни миллионов лет. Если онтогенез – это анамнез особи, то филогенез – это единый анамнез последовательного становления на разных ступенях филогенеза физиологии, биохимии и патологии вида *Nomo sapiens* [9].

Методологическими приемами общей биологии являются: 1) единение структуры и функции; 2) единение основных этапов фило- и онтогенеза; 3) единая технология становления в филогенезе функциональных систем и 4) использование системного подхода для объяснения происходящего *in vivo* [10]. Мы предлагаем дополнить это еще 2 методологическими приемами: 5) преемственность становления в филогенезе биологических функций и биологических реакций; 6) прием биологической субординации. Становление биологических функций и биологических реакций в филогенезе происходило главным образом не путем частого формирования чего-то принципиально нового, что характерно для мутаций, а путем длительного, последовательного совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях. Согласно же приему биологической «субординации» новый уровень регуляции *in vivo* органично надстраивается над ранее существующими, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов он не может. Мы полагаем, если частота заболевания в популяции человека превышает 5–7%, то основу его патогенеза составляет нарушение биологических функций и биологических реакций и для каждого из них патогенез, да и методы профилактики, рационально выстраивать в аспекте филогенеза.

В основу филогенетической теории патологии – алгоритма становления патогенеза заболевания – мы заложили сформулированные нами:

- теорию биологических функций и биологических реакций *in vivo*;
- регуляцию биологических функций и биологических реакций, процессов метаболизма на 3 филогенетически разных уровнях: а) аутокринном – на уровне клетки; б) паракринном – на уровне клеточного сообщества; в) в целостном организме;
- представления о параллельном, одновременном формировании физиологичных и афизиологичных процессов (заболеваний «цивилизации») на разных ступенях филогенеза [11].

Теория биологических функций и биологических реакций

В течение сотен миллионов лет на ступенях филогенеза далеко не одновременно сформировались: 1) биологическая функция трофологии – функция питания; 2) биологическая функция гомеостаза – в межклеточной среде для каждой из клеток всегда всего должно быть достаточно; 3) биологическая функция эндоэкологии – поддержание «чистоты» межклеточной среды; 4) биологическая функция адаптации – приспособляемость к изменениям условий внешней среды; 5) биологическая функция продолжения вида; 6) биологическая функция локомоции – движения; 7) биологическая функция интеллекта. Между становлением отдельных функций в филогенезе порой проходили миллионы лет. Все болезни по классификации Всемирной организации здравоохранения мы предлагаем рассматривать как нарушения биологических функций и биологических реакций. Это позволяет понять, почему столь часто при разных по этиологии заболеваниях мы выявляем одни и те же симптомы, количественные изменения одних и тех же физико-химических и биохимических параметров (аналитов) и сходные нарушения метаболизма [12].

Биологические функции гомеостаза и трофологии

Биологическая функция гомеостаза, как мы полагаем, реализует одну цель: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда всего должно быть достаточно. Функция гомеостаза призвана не допускать снижения концентрации субстратов или физико-химических параметров в межклеточной среде ниже нижней границы физиологичного уровня. Реализуют функцию гомеостаза десятки специфичных физико-химических и биохимических реакций. Они поддерживают концентрацию аналитов (вода, электролиты и протоны, микроэлементы, субстраты, метаболиты, витамины и т.д.) выше нижней границы физиологичного интервала. Длительная реализация биологической функции гомеостаза невозможна без нормальной биологической функции трофологии, функции питания. Существенные различия возникают при реализации биологической реакции экзотрофии – при приеме пищи и метаболических превращениях в клетках экзогенных субстратов и во время биологической реакции эндотрофии – при отсутствии приема пищи. В этот период снабжение клеток субстратами происходит за счет запасенных ранее *in vivo* жирных кислот в форме триглицеридов и локально депонированной в цитозоле клеток глюкозы.

Биологическая функция эндоэкологии

Эта функция, мы полагаем, призвана в физиологичных условиях не допускать превышения верхнего предела физиологичного уровня ни одним из аналитов и физико-химических параметров. Функция эндоэкологии рассматривает каждое превышение как нарушение «чистоты» межклеточной среды, «замусоривание» ее. Любой из аналитов, содержание которого превышает верхний предел физиологичного интервала, *in vivo* расценивают как биологический «мусор». И если биологическую функцию гомеостаза реализуют десятки специфичных реакций, то биологическую функцию эндоэкологии реализуют всего 2 неспецифичные реакции: биологическая реакция экскреции и биологическая реакция воспаления [13]. Если молекулярная масса биологического «мусора» в межклеточной среде не выше 70 кДа (молекулярная масса альбумина), удаление его происходит при реализации биологической реакции экскреции в гломеруле нефрона путем выведения с мочой. Если же молекулярная масса эндогенных флогогенов (инициаторов воспаления) или экзогенных, инфекционных патогенов превышает эту величину, утилизация биологического «мусора» происходит *in situ* при реализации биологической реакции воспаления. Единственным условием активации *in vivo* биологиче-

ской реакции воспаления является накопление в межклеточной среде разнообразного по этиологии биологического «мусора» (эндогенных протеинов и иммунных комплексов, экзогенных бактерий, вирусов и ксенобиотиков), молекулярная масса которых превышает 70 кДа. Эта величина определена размером отверстий в гломерулярной мембране между ножками подоцитов, клеточная мембрана которых имеет отрицательный заряд [14].

Со времени И.И.Мечникова неспецифичный фагоцитоз и утилизацию чего-либо функциональными фагоцитами (оседлыми макрофагами, циркулирующими нейтрофилами и моноцитами) мы рассматриваем как биологическую реакцию воспаления. Формально в качестве биологического «мусора» в межклеточной среде сенсорные системы воспринимают избыток воды, электролитов, глюкозы, гормонов, цитозольных ферментов, иммунных комплексов, фрагментов плазматических мембран, бактерий и вирусов, да и самих клеток при гибели их как по типу апоптоза, так и некроза. Независимо от этиологии, если в межклеточной среде накапливается большой по молекулярной массе «мусор», для утилизации его *in vivo* толл-подобные рецепторы иммунокомпетентных клеток инициируют биологическую реакцию воспаления. Ее в клетках интерстициальной рыхлой соединительной ткани (РСТ) осуществляют оседлые (резидентные) макрофаги и те, которые образуются из мигрировавших из кровотока моноцитов. Тест на микроальбуминурию отражает «замусоривание» межклеточной среды малым биологическим «мусором», а повышение содержания в плазме крови членов семейства интерлейкинов, активация окисления белков активными формами O_2 и повышение концентрации С-реактивного белка отражают «замусоривание» межклеточной среды большим биологическим «мусором». Если повышение содержания С-реактивного белка в плазме крови происходит при определении его только высокочувствительным методом, в интервале 0,3–10 мг/л, межклеточная среда «замусорена» эндогенными флогогенами (инициаторами воспаления).

Биологическими реакциями, которые также задействованы в реализации *in vivo* биологической функции эндоекологии, являются: а) биологическая реакция гидродинамического (гидравлического) артериального давления (АД); б) биологическая реакция физиологичной денатурации эндогенных протеинов активными формами O_2 ; в) биологическая реакция транцитоза; г) биологическая реакция гипертермии; д) реакция апоптоза [15]; ж) биологическая реакция врожденного и з) приобретенного иммунитета [16]. Для активации биологической реакции экскреции, удаления из межклеточной среды малого биологического «мусора» в нефроне необходимо увеличить гидравлическое давление над базальной мембраной гломерул. В силу этого накопление в межклеточной среде малого биологического «мусора» всегда инициирует повышение АД [17]. Когда не сформировавшие апоВ-100 лиганд липопротеины низкой плотности (ЛПНП) становятся в крови большим «мусором», они подлежат утилизации оседлыми макрофагами в локальном пуле интерстициальной РСТ. Эта ткань для внутрисосудистого пула межклеточной среды располагается в интима артерий эластического типа. Однако чтобы толл-рецепторы на мембране макрофагов признали безлигандные ЛПНП «не своими», их надо сначала физиологично денатурировать. Эту функцию *in vivo* исполняют циркулирующие нейтрофилы в физико-химической реакции «респираторного взрыва» [18]. Клетки образуют и секретируют в межклеточную среду активные формы O_2 , которые на поверхности цитозольных белков и апоВ-100 (ЛПНП) в крови формируют афизиологичные, антигенные эпитоты, которые в свою очередь инициируют систему комплемента [19]. Это один из фрагментов биологической реакции воспаления, синдрома системного воспалительного ответа. Активация функции нейтрофилов и секреция активных форм O_2 всегда вторичны и зависят от количества

«мусора» (субстрата) в межклеточной среде, который надо физиологично денатурировать.

В интиму артерий из кровотока безлигандные ЛПНП переносят клетки монослоя эндотелия при реализации биологической реакции транцитоза [20]. Данная реакция стала функционировать на поздних ступенях филогенеза, после формирования замкнутой системы кровообращения, путем объединения более ранних реакций эндо- и экзоцитоза на аутокринном уровне. Активация биологической реакции транцитоза происходит пропорционально количеству в межклеточной среде эндогенных флогогенов или экзогенных патогенов [21]. Активирует филогенетически позднюю реакцию транцитоза столь же поздняя биологическая реакция АД. Чем больше биологического «мусора» надо вывести из сосудистого русла в интиму, в пул РСТ, тем больше повышается АД в пределах физиологичных значений и выше. Ранее не было упоминаний о такой биологической функции, как эндоекология [22], однако можно полагать, что сходное понятие положено К.Рокитанским в основу гуморальной теории патологии [23]. Согласно этому причине многих болезней является нарушение состава крови – дискразия; патоморфологические изменения же являются результатом сосредоточения дискразий в органах и тканях. Дискразии образовывали вторичный патологический очаг – «местную» болезнь, которая и определяла все клинические проявления. «Место сосредоточения кривизы зависит от особенностей ее отношения к известным органам и тканям, при содействии со стороны нервной системы: форма, в которой сосредотачивается кривиза – есть гиперемия и застой...» [24]. Мы полагаем, что «кразами» могут быть разные по этиологии эндогенные флогогены и инфекционные патогены, которые из межклеточной среды собирают и утилизируют пулы интерстициальной РСТ в разных органах, в том числе и в интима артерий эластического типа. Вероятно, со времени дискразий в клинику вошел термин «дизрегуляция» [25, 26].

Биологическая функция адаптации

Реализуют эту функцию биологическая реакция стресса, биологическая реакция компенсации и биологическая реакция врожденного и приобретенного иммунитета. Филогенетически раннюю биологическую реакцию стресса гуморально регулировали клетки на аутокринном уровне. Биологические реакции компенсации *in vivo* многообразны и реализованы как на уровне клеток, так и организма [27]. В реализации биологической функции адаптации задействован и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты [28], который *in vivo* контролирует соответствие биологической реакции воспалению степени действия инициирующих факторов – эндогенных флогогенов или экзогенных патогенов. Биологической реакцией является и синтез клетками семейства белков теплового шока, белков-шаперонов, с целью сохранения третичной (и четвертичной) структуры физиологично наиболее важных протеинов при биологической реакции стресса. После каждой реакции даже эмоционального стресса остается шлейф белков-шаперонов большой молекулярной массы, которые клетки РСТ утилизируют путем биологической реакции воспаления. И это не могло не быть принято во внимание при формировании почти 100 лет назад Г.Ф.Лангом нейрогенной теории АГ [29].

Биологическая реакция врожденного иммунитета задействована в реализации как биологической функции эндоекологии, так и адаптации. Связывание липополисахаридов – токсинов грамотрицательных бактерий с липополисахаридсвязующим белком есть реакция врожденного иммунитета, но далее удаление из межклеточной среды образованного биологического «мусора» осуществляют биологические реакции биологической функции эндоекологии. Биологическая реакция патологической компенсации составляет, мы полагаем, основу

патогенеза атеросклероза [30]. При алиментарном дефиците эссенциальных полиеновых жирных кислот или при блокаде доступности их для РСТ клетки начинают компенсаторный синтез *in vivo* эйкозаноидов не из физиологичных эйкозопентаеновой и арахидоновой эссенциальных полиеновых жирных кислот, а из эндогенной ненасыщенной дигомо- γ -линоленовой жирной кислоты [31]. Такие простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены 1-го типа являются афизиологичными; эта биологическая реакция патологической компенсации нарушает регуляцию каждой из клеток *in vivo*; это и есть атеросклероз с его многообразными клиническими проявлениями. Основным симптомом атеросклероза является формирование атероматоза интимы артерий эластического типа [32].

Биологическая функция локомоции и филогенез артериального русла

Сформировалась эта функция далеко не на ранних ступенях филогенеза, а тогда, когда гуморальная регуляция метаболизма в основном была завершена. В ходе становления функции локомоции сформировалась: а) замкнутая система кровообращения, сердце и артерии эластического типа; б) скелетные поперечнополосатые миоциты; в) специализированные адипоциты; г) система ИНС. Биологическая роль ИНС – обеспечение энергией биологической функции локомоции. ИНС, действуя только на уровне организма, органично надстроился над аутокринной и паракринной регуляцией, тесно с ними взаимодействует, но повлиять на процессы регуляции, которые сформировались на более ранних ступенях филогенеза, ИНС не может. ИНС стал: а) активировать синтез и запасы субстраты для наработки клетками энергии (синтеза аденозинтрифосфата); б) блокировать пассивное поглощение клетками незатерифицированных жирных кислот из ассоциатов с альбумином в межклеточной среде [33]; в) активировать синтез гликогена; г) усиливать ферментные реакции липогенеза. Одновременно ИНС блокирует липолиз, гидролиз триглицеридов с освобождением незатерифицированных жирных кислот и β -окисление их в митохондриях. Несмотря на многостороннее действие, ИНС обеспечивает энергией биологическую функцию локомоции. При этом эссенциальная АГ, ожирение, резистентность к ИНС, метаболический синдром, атеросклероз и неалкогольная жировая болезнь печени, по большому счету, это нарушения одной биологической функции – функции локомоции.

Паракринные сообщества клеток и уровни регуляции метаболизма

В раннем филогенезе при развитии многоклеточных в начале своей функциональной специализации клеток *in vivo* стало происходить формирование ассоциатов клеток как паракринных локально, самостоятельно, гуморально регулируемых сообществ. Как только сформировался пул межклеточной жидкости, появились следующие вопросы: как клеткам реализовать биологическую функцию трофологии и биологическую реакцию экзотрофии; как поддерживать «чистоту» межклеточной среды и как организовать циркуляцию межклеточной среды – локальную гидродинамику [34]. Согласно целлюлярной теории патологии Р.Вирхова все, что происходит *in vivo*, мы рассматриваем как функцию клеток. Регуляция каждой клетки происходит на аутокринном уровне; каждая даже специализированная клетка *in vivo* сохранила все функции, которые она реализовала, будучи одноклеточной [35]. В теории патологии Р.Вирхова о паракринных сообществах упоминания нет, хотя и указано, что между клетками и органами существуют структуры, «которые также составлены из клеточных элементов и представляют собой, опять-таки, множественные единицы» [36]. Этими элементами, структурными и функциональными единицами каждого из органов, мы полагаем, и яв-

ляются филогенетически ранние паракринные саморегулируемые сообщества клеток.

Паракринное сообщество, в нашем представлении, это функциональные ассоциаты 3 видов клеток: специализированные клетки, которые определяют специфичную функцию сообщества; клетки локального перистальтического насоса (эндотелий + гладкомышечные клетки), которые обеспечивают локальную гидро-, лимфо-, гемодинамику; клетки РСТ, которые реализуют биологическую функцию эндоэкологии и регулируют процессы метаболизма на паракринном уровне. Субстраты для биологической функции трофологии и гомеостаза клетки сообщества поглощают из межклеточной среды. Ранними гуморальными медиаторами паракринных сообществ стали производные ω -3 С 20:5 эйкозопентаеновой эссенциальной полиеновой жирной кислоты – простаглицлины: простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены типа 3; они же регулируют и функцию локальных перистальтических насосов, инициируя синтез оксида азота (NO) как вазодилатора и феномен поляризации клеток. Функциональные потребности паракринных сообществ составили основу гуморальной регуляции и параметров перфузии отдельно в каждом сообществе. Паракринные сообщества не были отделены друг от друга и, чтобы гуморальные медиаторы проявляли активность в пределах одного сообщества, время их действия ограничено долями секунды [37]. *In vivo* нет ни одного гуморального медиатора, ни одного гормона, кроме ИНС, действие которого не было бы отработано на уровне паракринных сообществ. Так, после аутокринной регуляции *in vivo* произошло формирование второго уровня регуляции метаболизма – уровня паракринных сообществ и позже органов.

Примером паракринного сообщества является нефрон – функциональное единение 3 видов клеток: функционально дифференцированного эпителия капилляра нефрона, афферентной и эфферентной артериол – локального перистальтического насоса и паратубулярной РСТ. Клетки юкстагломерулярного аппарата и *macula densa* – филогенетически более поздние элементы нефрона. Из паракринных сообществ состоят все органы *in vivo*; при этом принципы гуморальной, локальной регуляции гемодинамики во всех сообществах *in vivo* одинаковы. Миллионы лет паракринные сообщества функционировали в условиях незамкнутого кровообращения в едином пуле межклеточной среды; перфузию и реализацию функций обеспечивали локальные перистальтические насосы – артериолы мышечного типа. Они не имели интимы, и их функцию регулировали гуморально сами паракринные сообщества. Это продолжалось, пока не началось формирование биологической функции локомоции – функции движения. В биологической функции локомоции произошло формирование замкнутой системы кровообращения – сердечно-сосудистой системы.

Произошло это путем объединения миллионов локальных перистальтических насосов, артериол мышечного типа, при формировании артерий эластического типа и центрального насоса замкнутой системы – сердца [38]. Если быть внимательным, сердце – многокамерный, клапанный, циклический, конструктивно совершенный и саморегулирующийся насос. В принципе, это до неузнаваемости в филогенезе измененная, но все-таки артериола мышечного типа. При этом артериальное русло стало состоять из 2 функционально разных частей: филогенетически позднего проксимального отдела – сердца и артерий эластического типа и филогенетически раннего дистального отдела – артериол мышечного типа, которые не имеют интимы. Функцию проксимального отдела регулируют ядра сосудодвигательного центра продолговатого мозга; тестом оценки его функции является величина АД. Филогенетически ранний дистальный отдел регулируют гуморальные медиаторы паракринных сообществ; тестом его функции является величина эндоте-

лий(NO)-зависимой (потокзависимой) вазодилатации. Пул интерстициальной РСТ для замкнутого внутрисосудистого пула межклеточной среды оказался локализован в интима артерий эластического типа. В замкнутой системе большой «мусор» из сосудистого русла в интиму артерий эластического типа переносят клетки монослоя эндотелия путем биологической реакции транцитоза, фагоцитируют же и утилизируют «мусор» оседлые макрофаги интимы.

Филогенетически ранний дистальный и поздний проксимальный отделы артериального русла; единый патогенез эссенциальной АГ

Вне реализации биологической функции локомоции (в покое) сердце в проксимальном отделе артериального русла, артериях эластического типа призвано докачать кровь до дистального отдела – артериол мышечного типа. Далее паракринные сообщества *in vivo*, локальные перистальтические насосы сами осуществляют перераспределение кровотока (перфузии) между отдельными тканями и органами, сформируют объем артериального русла и величину периферического сопротивления кровотоку. Согласно описанному нами методологическому приему биологической «субординации» филогенетически более позднее сердце и сосудодвигательный центр не могут оказать гуморальное дифференцированное влияние на функцию дистального отдела артериального русла – функцию локальных перистальтических насосов. В каждый момент состояние дистального отдела артериального русла отражает функциональную активность органов и тканей, оптимальную величину перфузии, включая физиологичную динамичную величину периферического сопротивления кровотоку. В дистальном отделе артериального русла, в паракринных сообществах клеток, физиологичным для перистальтических насосов состоянием является сокращение, которое инициирует локальный гуморальный вазоконстриктор эндотелин. Его постоянно синтезируют и секретируют клетки эндотелия независимо от секреции NO; между секрецией монослоем эндотелия вазоконстриктора эндотелина и вазодилататора NO существуют реципрокные взаимоотношения. По этой причине полный объем дистального отдела артериального русла, равный примерно 20 л, удается заполнить в 3–4 раза меньшим объемом крови. При этом объем проксимального отдела только в малой степени может повлиять на объем всего сосудистого русла [39].

При реализации биологической функции локомоции, функции интенсивного движения доминирует проксимальный отдел артериального русла и сердца. В этих условиях артерии и артериолы мышечного типа функционируют синхронно с сокращениями миокарда. Когда пульсовая волна достигает дистального отдела – артериол мышечного типа, срабатывают механизмы паракринной регуляции кровообращения, механизмы потокзависимой вазодилатации [40]. Используя реакцию сдвига на эндотелии, инициированную пульсовой волной, клетки эндотелия формируют волну вазодилатации [41], усиления синтеза NO, которая опережает пульсовую волну и сопровождает ударный объем крови, доводя его до малых по диаметру артериол и обменных капилляров. Вне физической активности, согласно методологическому приему биологической субординации филогенетической теории патологии, параметры гемодинамики и АД в проксимальном отделе артериального русла определяет функция дистального отдела артериального русла, т.е. состояние кровотока в паракринных сообществах. Именно они формируют такие параметры, как объем сосудистого русла и величина периферического сопротивления кровотоку.

При формировании локальных патологических процессов на уровне отдельных паракринных сообществ клеток функциональные взаимоотношения регуляции в дистальном и проксимальном отделах артериального

русла становятся не столь безоблачными. При разных по этиологии локальных нарушениях биологических функций трофологии, гомеостаза, эндоэкологии и адаптации в паракринных сообществах и органах формирование локальной биологической реакции воспаления меняет параметры дистального отдела артериального русла. Активация продукции клетками РСТ активных форм O_2 в очаге воспаления *in situ* блокирует доступность NO для гладкомышечных клеток, локально превращая NO в ионы нитрозила, и ингибирует реакцию эндотелийзависимой вазодилатации. Как следствие этого, увеличивается периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла.

Для того чтобы перфузия клеток и в «воспаленных» сообществах клеток оставалась на физиологичном уровне, сердцу приходится увеличивать АД в проксимальном отделе артериального русла; происходит это пропорционально нарушению реакции эндотелийзависимой вазодилатации в дистальном отделе артериального русла. Это можно расценивать как реакцию компенсации, биологическую функцию адаптации. И если биологическая реакция воспаления в каких-то паракринных сообществах или органе длится долго, компенсация центральным насосом нарушенной функции периферических насосов становится постоянной. Стабильным становится и повышение уровня АД с развитием разных форм симптоматической АГ [42].

Однако реальна и иная возможность, когда в нескольких паракринных сообществах, далеко не первых по функциональному значению *in vivo*, при действии разных этиологических факторов произошло нарушение перфузии, биологической функции гомеостаза и клетки испытывают дефицит, например, O_2 или глюкозы. При этом, можно полагать, на уровне организма интероцептивная эфферентная сигнализация по волокнам вегетативной нервной системы достигает ядер продолговатого мозга и сосудодвигательного центра. В ответ симпатическая афферентная иннервация из ядер продолговатого мозга достигает сердца, инициирует увеличение ударного объема и частоту сердечных сокращений, повышая АД в пределах физиологичных величин в проксимальном и далее дистальном отделах артериального русла. Увеличение перфузии, активация биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации, «устраняет» нарушение биологических функций трофологии, гомеостаза, эндоэкологии и адаптации.

Однако если системная компенсация нарушенной перфузии в единичных паракринных сообществах – увеличение АД в проксимальном отделе артериального русла продолжается длительно, это нарушает локальную гидродинамику в физиологично функционирующих паракринных сообществах почек, в нефроне, в сообществах клеток головного мозга и функциональных сообществах клеток легких. Нарушение функции происходит в тех паракринных сообществах и органах, которые имеют собственные локальные системы гидродинамики. В филогенезе эти системы сформировались на многие миллионы лет раньше замкнутой системы гидродинамики. Они и становятся органами-мишенями, поражение которых можно наблюдать в клинике у пациентов с АГ. Почему же и как происходит поражение органов-мишеней?

Повышение АД в афферентной артериоле нефрона над базальной мембраной может увеличить фильтрацию в такой степени, что она превысит возможности пассивной реабсорбции субстратов из локального пула первичной мочи в проксимальных канальцах нефрона. В конечном итоге это может привести к потере части локального пула первичной мочи и единого пула межклеточной среды. Диагностическим тестом превышения активной гломерулярной фильтрации над пассивной реабсорбцией субстратов в проксимальных канальцах нефрона является микроальбуминурия. Это тест не патологии, а нарушения

физиологии функционально сопряженных процессов. Чтобы этого далее не происходило, на уровне регуляции нефрона как паракринного сообщества происходит активация филогенетически ранней гуморальной тубулогломерулярной обратной связи. Реализует это обратную связь в нефроне конечный продукт каскада реакций протеолиза: ренин→ангиотензиноген→ангиотензинпревращающий фермент→ангиотензин I→ангиотензин II. Последний, будучи активным вазоконстриктором и действуя на паракринном уровне, понижает гидродинамическое давление над базальной мембраной гломерул путем спазмирования локального перистальтического насоса нефрона – афферентной артериолы.

Действие ангиотензина II нормализует гломерулярную фильтрацию, локальную гидродинамику и функцию нефрона. Однако при этом происходит увеличение периферического сопротивления кровотоку, и сердце в большей мере повышает АД в проксимальном и далее в дистальном отделах артериального русла. Так формируется прочный круг, который может существовать долго, но в конце концов происходит склероз афферентных артериол, гломерул (гломерулосклероз) и гибель нефронов. В течение длительной и выраженной микроальбуминурии (содержание в моче альбумина в интервале 20–150 мг/л) проксимальные каналцы реабсорбируют увеличенное количество альбумина, который в кровотоке не возвращается. В то же время лизосомы эпителия проксимальных каналцев реализуют функцию жизнеобеспечения эпителия, а не производственную функцию, не протеолиз реабсорбированных протеинов. Поэтому поглощенный из первичной мочи белок клетки эпителия проксимальных каналцев, используя биологическую реакцию транскрипции, выводят за базолатеральную мембрану, в пул РСТ паракринного сообщества нефрона. В нем альбумин поглощают функциональные фагоциты, оседлые макрофаги и, осуществляя протеолиз, формируют биологическую реакцию воспаления и тубулоинтерстициальный нефроз.

Чем больше белка реабсорбируют клетки эпителия из проксимальных каналцев, тем в большей мере развивается тубулоинтерстициальное воспаление. Несогласованность регуляторных процессов на уровне паракринных сообществ нефрона и в проксимальном отделе артериального русла на уровне организма и является причиной гломерулосклероза и интерстициального нефрита [17]. При эссенциальной АГ в отличие от симптоматической АГ необратимое поражение нефрона происходит не первично, что характерно для симптоматической почечной гипертензии, а вторично – как следствие повышения гидродинамического давления в проксимальном отделе артериального русла, реализации биологической реакции гидродинамического давления, АД.

Подобное же несоответствие механизмов регуляции АД на уровне организма и в филогенетически ранних паракринных сообществах происходит и в легких. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и далее в дистальном увеличивает скорость кровотока в артериолах и обменных капиллярах паракринных сообществ клеток в легких, в стенке альвеол. Однако параллельно с увеличением скорости кровотока снижается диффузия газов O_2 и CO_2 через бислой клеток «эндотелий-пневмоциты» с развитием гипоксии и гиперкапнии. И опять-таки, используя приемы единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, механизмы обратной связи на уровне паракринных сообществ легких, используя тот же гуморальный медиатор ангиотензин II, спазмируют легочные артериолы мышечного типа (локальные перистальтические насосы), восстанавливая собственную гидродинамику, нормализуют в крови легочных вен парциальное давление O_2 и CO_2 . Однако при этом происходит повышение периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе и ожидаемая реакция сердца и проксимального отдела артериального русла. В организме реализация биологиче-

ской реакции АД происходит с целью компенсации первичного патологического процесса на периферии *in situ*, а в конце концов развивается нарушение функции иного органа – органа-мишени. Так постепенно развивается легочная гипертензия.

Сходные патофизиологические изменения происходят и в паракринных сообществах головного мозга в ответ на увеличение АД в проксимальном отделе артериального русла. Повышение АД в артериолах мышечного типа паракринных сообществ нейронов приведет к повышению давления спинномозговой жидкости. Паракринные сообщества нейронов будут этому усиленно противостоять, сокращая гладкомышечные клетки локальных перистальтических насосов – артериол мышечного типа. При этом происходит формирование синдрома Кушинга, согласно которому повышение АД в проксимальном отделе артериального русла вызывает падение скорости кровотока в артериолах мозга [43]. Этот феномен известен с 1903 г. Р. Вирхов также писал, что «в количественном и качественном отношении питание является результатом деятельности клетки, причем, разумеется, она находится в зависимости от количества и качества достижимого для нее питательного материала. Но при этом она нисколько не принуждена принимать в себя все, что бы и сколько бы к ней не притекало».

Афизиологичное влияние биологической реакции системного гидродинамического АД

Еще Р. Вирхов обратил внимание на то, «что увеличение притока крови или повышение давления крови в сосуде не только не приводит к улучшению питания, но, напротив, может вызвать его глубокие расстройства» [36]. Этими словами в плане активного и пассивного поглощения клетками разных субстратов выражена реализация разных биологических функций: биологической функции трофологии, функции гомеостаза и эндозекологии. Согласно методологическому принципу единой технологии становления в филогенезе функциональных систем механизмы регуляции перфузии во всех паракринных сообществах *in vivo* одни и те же: это каскад реакции протеолиза ренин→ангиотензин II. К какому же разделу диагностики в клинической медицине относится рассмотрение величины биологической реакции гидродинамического АД? На основании того, что АД является одной из основных в реализации биологических функций гомеостаза, эндозекологии и адаптации, повышение АД в проксимальном отделе сосудистого русла относится ко всем без исключения разделам клинической медицины, но измеряют АД чаще кардиологи; поэтому АД относят к кардиологии. Вместе с тем биологическая реакция АД в первую очередь является тестом нарушенного метаболизма; АД – это та биологическая реакция, которая призвана компенсировать разные нарушения метаболизма путем усиления перфузии [44].

Раздельная регуляция функций 2 отделов артериального русла: филогенетически раннего дистального – артериол мышечного типа, миллионов локальных перистальтических насосов, и более позднего проксимального отдела, сердца и артерий эластического типа, – явилась основой того, что их несогласованность, сформированная на разных ступенях филогенеза, стала проявляться в форме функциональных нарушений в паракринных сообществах. На уровне организма мало способов оказать влияние на функцию паракринных сообществ клеток. Их всего 2: биологическая реакция АД и биологическая реакция гипертермии [45]. И если нарушения метаболизма в паракринных сообществах можно нормализовать путем использования биологической реакции АД, на уровне организма это всегда будет сделано. Основу патогенеза эссенциальной АГ составляют нарушения *in vivo* биологических функций гомеостаза, экзотрофии, эндозекологии, адаптации и функции продолжения вида. Именно поэтому столь ве-

лика частота эссенциальной АГ во всех развитых странах мира [46].

При эссенциальной АГ первичные нарушения формируются на уровне паракринных сообществ органов в дистальном отделе артериального русла, но не в органах-мишенях. И только позже, когда в порядке компенсации происходит активация биологической функции АД и формируется несоответствие регуляции на уровне паракринных сообществ и организма, в процесс вторично вовлекаются органы-мишени; ими являются почки, легкие, головной мозг и сердце [47]. Миокард, который призван компенсаторно реализовать биологическую реакцию гидродинамического АД, вынужден работать «на износ». Сердце является 4-м органом-мишенью, поражение которого формируется при эссенциальной АГ. Филогенетически обоснованное несоответствие регуляции метаболизма в паракринных сообществах клеток и на уровне организма есть основа патогенеза «метаболической пандемии» как эссенциальная АГ.

Филогенетические основы диагностики и профилактики эссенциальной АГ

После формирования биологической реакции локомоции и когнитивной функции (интеллекта) стало ясно, что возможностей филогенетически поздней регуляции метаболизма на уровне организма, которые не сформированы ранее в паракринных сообществах, не столь уж много [48]. Это главным образом не химические и биохимические, а физико-химические факторы, которыми являются: 1) системное повышение гидродинамического АД; 2) температура тела и гипертермия; 3) электрическое проведение сигнала по нервным волокнам вегетативной нервной системы; 4) активация транскриптаза – способ взаимодействия между локальными пулами межклеточной среды. Возможно, существуют еще и иные физические способы регуляции, о которых мы пока только догадываемся. Физиологичный уровень биологической реакции АД означает, что: а) *in vivo* нет клеток в состоянии гипоксии и нарушенного метаболизма; б) в межклеточной среде не происходит накопление малого и большого биологического «мусора» (эндогенных флогенов и экзогенных инфекционных патогенов); в) нет усиления гломерулярной фильтрации; г) нет активации биологической реакции воспаления; д) нет нарушения проницаемости бислойных структур клеток на границе локальных пулов межклеточной среды (эндотелий-подоциты, эндотелий-астроциты, эндотелий-пневмоциты, эндотелий-трофобласты и эндотелий-матрикс-интимы); ж) нет гиперсекреции филогенетически более ранних, чем ИНС, гормональных медиаторов в паракринных сообществах клеток и на уровне организма.

Часто можно прочесть о соматических органах, которые регулируют АД, в частности о функции почек [49]. С позиций филогенетической теории патологии, биологическую реакцию АД на уровне организма инициирует нарушение биологических функций трофологии, гомеостаза, эндэкологии, адаптации, и не более. Не первично сморщенная почка регулирует АД, а компенсаторные процессы на уровне организма, используя биологическую реакцию АД, пытаются восстановить процесс фильтрации в гломерулах, чтобы помочь почке хотя бы минимально восстановить реализацию биологической функции эндэкологии, биологической реакции экскреции и понизить в крови содержание токсичного биологического «мусора» малой молекулярной массы – катаболитов белков и уремических токсинов. Это состояние патологической компенсации, с одной стороны, приводит к гипертрофии миокарда и последующей сердечной недостаточности, с другой – к прогрессированию гломерулосклероза, тубулоинтерстициального нефроза и хронической почечной недостаточности [50].

Начальным проявлением эссенциальной АГ является активация тубуло-гломерулярной обратной связи в усло-

виях микроальбуминурии [51], которую реализует каскад протеолиза ренин→ангиотензин II или ренин→ангиотензин II→альдостерон. Второй вариант регуляции полагает, что если фильтрация в клубочках превысит уровень пассивной реабсорбции в проксимальных канальцах и начнется потеря с мочой воды из единого пула межклеточной среды, в реакцию компенсации будут вовлечены и филогенетически ранние дистальные канальцы [52]. Однако мало вероятности, что филогенетически более поздние проксимальные канальцы регулируют функцию филогенетически более ранних дистальных канальцев и активность альдостерона. Гормон регулирует в дистальных канальцах нефрона реабсорбцию ионов Na^+ , но сенсоры секреции альдостерона расположены не в почках, а в едином пуле межклеточной среды [53]. Биологическая роль альдостерона – не допустить *in vivo* уменьшения объема единого пула межклеточной среды. Именно альдостерон позволяет всем животным жить на суше, а всем клеткам, как и сотни миллионов лет ранее, жить в водной среде [54].

Каковы же ближайшие перспективы в совершенствовании диагностики эссенциальной АГ и замене многочисленных вариантов симптоматической терапии на патогенетически обоснованную? Сложность состоит в выявлении конкретных этиологических факторов, патологических процессов, которые развиваются с уровня паракринных сообществ и компенсации которых *in vivo* на уровне организма происходит путем активации биологической реакции гидродинамического АД. Пытаться выявлять какие-то различия в клинических проявлениях заболевания у пациентов с начальными стадиями АГ, даже при использовании всех методов функциональной диагностики, с малой вероятностью будет успешным. Генетические основы столь широко распространенного заболевания также маловероятны [55, 56]. Из филогенетической теории патологии следует, что биологическая реакция АД, реализуемая *in vivo* на уровне организма, предназначена для компенсации нарушения биологических функций трофологии, гомеостаза, эндэкологии и адаптации. Поэтому целесообразно, как мы полагаем, используя современные методы протеомики, метаболомики и липидомики [57], составить достоверные диагностические кластеры тестов нарушенного метаболизма, которые позволят пул пациентов с начальными формами АГ дифференцировать на 4 группы в зависимости от преобладания нарушения биологической функции трофологии, гомеостаза, эндэкологии или адаптации. После такого деления на основе нарушения метаболизма попытаться уяснить функциональные и клинические различия и хотя бы на шаг приблизиться к обоснованию патогенетической терапии [58, 59], когда лечение первичной патологии приведет в снижению АД без блокады системы ренин→ангиотензин II, когда не нужным окажется блокада физиологичных компенсаторных реакций во имя здоровья. Это нелегкая работа, но ее надо начинать и совместно с иными институтами отрабатывать как скрининг-процедуру. Поскольку только так можно, формируя новые возможности диагностики и широкой профилактики, снизить заболеваемость эссенциальной АГ, которая одинаково высока в популяции всех развитых стран мира.

Литература

1. Титов В.Н. Синтез насыщенных, моноеновых, ненасыщенных и полиеновых жирных кислот в филогенезе, эволюционные аспекты атеросклероза. *Успехи соврем. биологии*. 2012; 132 (2): 181–99.
2. Царегородский Г.И. *Методологические проблемы этиологии*. Вестн. РАМН. 2003; 3: 36–9.
3. Quebenberger O, Dennis EA. *The human plasma lipidome*. *N Engl J Med* 2011; 365: 1812–23.
4. Парахонский А.П. *Теория современной патологии в аспекте учения В.И.Вернадского о ноосфере*. *Успехи соврем. естествознания*. 2006; 9: 85–7.
5. Повзун С.А., Мальков П.Г., Франк Г.А. *Целлюлярная патология и революция научной медицины (к 190-летию со дня рождения Рудольфа Вирхова)*. *Арх. патологии*. 2010; 1: 6–11.

6. Давыдовский ИВ. Вопросы локализации и органопатологии в свете учения Сеченова–Павлова–Введенского. М.: Медгиз, 1954; с. 5–36.
7. Титов ВН. Теория биологических функций и ее применение при выяснении патогенеза распространенных заболеваний человека. Успехи соврем. биологии. 2008; 128 (5): 435–52.
8. Тимофеев-Ресовский НВ, Воронцов НН, Яблоков АВ. Краткий очерк теории эволюции. М.: Наука, 1977.
9. Карпин ВВ. Основания теории патологии: философско-методологические аспекты. Автореф. дис. ... д-ра филос. наук. Новосибирск, 2009.
10. Kitano H. Systems biology: a brief overview. *Science* 2002; 295: 1662–4.
11. Климов СВ. Пути адаптации растений к низким температурам. Успехи соврем. биологии. 2001; 121 (1): 3–22.
12. Loscalzo J, Kobane I, Varabasi AL. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Mol Syst Biol* 2007; 3: 124–32.
13. Robins HJ, Longo W. Whole body hyperthermia: simple complexities. *Intensive Care Med* 1999; 25: 898–900.
14. Титов ВН. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. Артериолы мышечного типа как перистальтические насосы. Успехи соврем. биологии. 2010; 130 (4): 360–80.
15. Moley KH, Mueckler MM. Glucose transport and apoptosis. *Apoptosis* 2000; 5: 99–105.
16. Zak DE, Aderem A. Systems biology of innate immunity. *Immunol Rev* 2009; 227 (1): 264–82.
17. Gupta V, Sachgeva S, Khan AS, Hague SF. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22 (1): 97–103.
18. Dmitriev LF, Titov VN. Lipid peroxidation in relation to ageing and role of endogenous aldehydes in diabetes and other age related diseases. *Ageing Res Rev* 2010; 9 (2): 200–10.
19. Кашикин КП, Дмитриева ЛН. Белки системы комплемента; свойства и биологическая активность. *Клин. лаб. диагностика*. 2000; 7: 25–32.
20. Muller-Marschbausen K, Waschke J, Drenckbahn D. Physiological hydrostatic pressure protects endothelial monolayer integrity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 34: 324–32.
21. Finlay D, Cantrell DA. Metabolism, migration and memory in cytotoxic T-cells. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 109–17.
22. Розенберг ГС. О путях построения теоретической экологии. Успехи соврем. биологии. 2005; 125 (1): 14–27.
23. Сточик АМ, Пальцев МА, Затравкин СН, Сточик АА. Опровержение традиционных представлений о болезни и возникновение естественно-научных основ патологии (XVII–XIX века). *Вестн. РАМН*. 2011; 2: 40–52.
24. Рокитанский К. Руководство к общей патологической анатомии. М.: Медгиз, 1949.
25. Чазов ЕИ. История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции. *Терапевт. арх.* 1998; 9: 9–16.
26. Бокарев ИН, Шубина ОИ. Дизметаболическая симптоматическая артериальная гипертензия и дизметаболическая болезнь. *Клин. медицина*. 2009; 8: 67–71.
27. Avery SV, Lloyd D, Hawood JL. Temperature-dependent changes in plasma-membrane lipid order and the phagocytotic activity of the amoeba *Acanthamoeba castellanii* are closely correlated. *Biochem J* 1995; 312: 811–6.
28. Marks AR. Physiological systems under pressure. *J Clin Invest* 2008; 118 (2): 41–413.
29. Исторические заметки. АЛМясников и Г.Фланг (по воспоминаниям АЛМясникова). *Вестн. кардиол. центра*. 2006; 25: 3–6.
30. Титов ВН. Атеросклероз – проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндоэкологии. Успехи соврем. биологии. 2009; 129 (2): 124–43.
31. Ramsey SA, Gold E, Aderem A. A systems biology approach to understanding atherosclerosis. *EMBO Mol Med* 2010; 2 (3): 79–89.
32. Жданов ВС. Роль гиперплазии интимы артерий в атерогенезе у человека. *Арх. патологии*. 1998; 6: 3–8.
33. Steinberg HO, Taraboy M, Monestel R et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997; 100: 1230–9.
34. Титов ВН. Теория «периферического сердца» и становления в филогенезе сердечно-сосудистой (сосудисто-сердечной) системы. *Вестн. Санкт-Петербургского университета*. 2010; 11 (2): 5–22.
35. Porta A, Elettro A, Torok Z et al. Changes in membrane fluid state and beat shock response cause attenuation of virulence. *J Bacteriol* 2010; 192 (7): 1999–2005.
36. Вирхов Р. Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патологической гистологии. СПб., 1871.
37. Вельков ВВ. Новые представления о молекулярных механизмах эволюции: стресс повышает генетическое разнообразие. *Молекулярная биология*. 2002; 36 (2): 1–9.
38. Яновский МВ. О функциональной способности артериального периферического сердца. *Научная медицина*. 1923; 1: 126–33.
39. Титов ВН. Филогенетические, структурные и патогенетические основы классификации форм артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15 (3): 389–400.
40. Хаютин ВМ, Лукошкова ЕВ, Рогоза АН, Никольский ВП. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертензии: механочувствительность эндотелия. *Физиол. журн.* 1993; 79 (8): 1–13.
41. Мелькумянц АМ, Балаиов СА. Механочувствительность артериального эндотелия. Тверь: Триада, 2005.
42. Титов ВН. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. Артериолы мышечного типа как перистальтические насосы. Успехи соврем. биологии. 2010; 130 (3): 237–57.
43. Dickinson J. The resistance of small cerebral arteries in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 1923–5.
44. Титов ВН. Биологическая реакция артериального давления и патогенез «запрограммированной» (?) формы артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2011; 17 (6): 538–49.
45. Bartfai T, Conti V. Fever. *Sci World J* 2010; 10: 490–503.
46. Шляхто ЕВ. Роль барорефлекторных механизмов в регуляции кровообращения при гипертонической болезни и ишемической болезни сердца. *Артериальная гипертензия*. 2001; 7 (1): 7–9.
47. Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T et al. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *J Hypertens* 2008; 26 (3): 381–91.
48. Гогин ЕЕ, Мартынов ИВ. Артериальная гипертензия или гипертоническая болезнь: аргументы в пользу нозологического диагноза. *Терапевт. арх.* 2000; 4: 5–8.
49. Carrtero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000; 101: 329–35.
50. Engstrom G, Janzon L, Berglund G et al. Blood pressure increase and incidence of hypertension in relation to inflammation-sensitive plasma proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 2054–8.
51. Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 581–90.
52. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local rennin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747–803.
53. Jansen PM, Danser A, Imholz BP, Meiracker AH. Aldosterone-receptor antagonism in hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 680–91.
54. Титов ВН. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (экскреция, воспаление, трансцитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М.–Тверь: Триада, 2009.
55. Маркель АЛ. Генетика артериальной гипертензии. *Вестн. РАМН*. 2008; 78 (3): 235–46.
56. Mei H, Rice TK, Gu D et al. Genetic correlation of blood pressure responses to dietary sodium and potassium intervention and cold pressor test in Chinese population. *J Human Hypertens* 2011; 25: 500–8.
57. Титов ВН, Дугин СФ, Крюлин ВВ. Протеомика, метабомика и будущее клинической лабораторной диагностики (лекция). *Клин. лаб. диагностика*. 2007; 1: 23–34.
58. Скворцова ВИ, Боцана АЮ, Кольцова КВ. и др. Артериальная гипертензия и головной мозг. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2006; 10: 68–78.
59. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003; 139: 761–76.

— * —

Мнение экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: значение фиксированных комбинаций в улучшении контроля артериального давления

Opinion of the experts of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension: The significance of fixed-dose combinations in improving blood pressure control

Актуальность проблемы

До настоящего времени артериальная гипертензия (АГ) остается одной из главных проблем здравоохранения. Такая ситуация связана как с большим распространением АГ, так и с тем обстоятельством, что это состояние является одним из главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [1].

По данным федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», в 2009 г. распространенность АГ среди населения России составила 40,8% [2]. Из этого числа 86,3% знали о наличии у них этого заболевания. При этом антигипертензивные препараты (АГП) принимали 69,5% пациентов с АГ, из них только у 27,3% получаемое лечение было эффективно. Хотя этот показатель повысился по сравнению с 2003–2004 гг. (когда он составлял 24,9%), у большинства пациентов контроль артериального давления (АД) до сих пор остается неудовлетворительным [3].

Важность комбинированной терапии АГ

Во всех современных рекомендациях по лечению АГ отмечается большое значение комбинированной терапии для эффективного контроля АД [1, 4]. Это обусловлено тем, что в большинстве случаев к развитию АГ приводит несколько патофизиологических механизмов [5]. В связи с этим зачастую воздействия на одно звено патогенеза недостаточно для адекватного контроля АД. В таких ситуациях применение комбинированной терапии позволяет, с одной стороны, добиться целевого АД, а с другой – минимизировать количество побочных реакций [6]. Эффективность комбинированной терапии в достижении целевых уровней АД подтверждена недавним метаанализом, который показал, что сочетание АГП двух классов снижает АД примерно в 5 раз более эффективно, чем удвоение дозы стартового препарата [7].

Предполагается, что для достижения целевых уровней АД комбинированная терапия требуется 75% пациентов [8]. В многочисленных крупномасштабных клинических исследованиях по лечению АГ было продемонстрировано, что большинство пациентов с АГ нуждаются именно в комбинированной терапии. Так, в исследовании ASCOT-BPLA два и более препарата получали 78% пациентов [9], в LIFE – 92% [10], HOT – 68% [11]. Эти результаты находят подтверждение в отечественных эпидемиологических исследованиях. По данным исследования ПИФАГОР III, в котором изучалась практика назначения АГП, около 70% врачей при лечении АГ используют комбинированную терапию [12].

При этом как в отечественных, так и в зарубежных рекомендациях по лечению АГ врачам рекомендуется в большинстве случаев отдавать предпочтение фиксированным комбинациям [1, 4]. Это позволяет минимизировать количество назначаемых препаратов и, соответственно, повысить приверженность лечению. В рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии отмечается, что фиксированная ком-

бинация является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД [1].

Согласно рекомендациям рациональная комбинация АГП должна соответствовать следующим условиям:

- взаимодополняющие механизмы действия, нацеленные на разные звенья патогенеза АГ;
- совместимая фармакокинетика;
- сглаживание одним компонентом комбинации негативных эффектов другого;
- отсутствие межлекарственного взаимодействия [1, 13].

В рекомендациях по лечению АГ приводятся рациональные комбинации АГП с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью. К таковым относятся комбинации средств, блокирующих эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина) и антагониста кальция (АК) или диуретика; β-адреноблокатора (БАБ) или АК с диуретиком; дигидропиридинового АК с БАБ [1, 4].

Обоснование комбинированной терапии бисопрололом и амлодипином

Комбинация БАБ и дигидропиридинового АК удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к рациональной комбинации, что отмечено как российскими, так и зарубежными рекомендациями по лечению АГ [1, 4]. В отечественной практике совместное назначение БАБ и АК достаточно распространено. Так, по данным исследования ПИФАГОР I [14], в 2002 г. частота использования такой комбинации составила 14% от общего числа назначенных комбинаций.

Одними из наиболее изученных представителей своих классов являются БАБ бисопролол и АК амлодипин. Оба препарата нашли широкое применение в отечественной практике лечения АГ. По данным исследования ПИФАГОР III [12], проведенного в 2008 г., амлодипин стал наиболее популярным препаратом из класса дигидропиридиновых АК в отечественной врачебной практике лечения АГ. Авторы исследования связали такие результаты с публикацией данных крупных международных исследований, таких как ALLHAT (2002 г.), ASCOT (2005 г.), ACCOMPLISH (2008 г.). В них была убедительно доказана эффективность амлодипина в снижении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ. Амлодипин обеспечивает надежный контроль АД в течение суток и, что особенно важно, уменьшает ранние утренние подъемы АД [15, 16]. Амлодипин также обладает дополнительными положительными эффектами, помимо снижения АД. Так, в исследованиях PREVENT [17] и CAMELOT [18] была доказана способность амлодипина замедлять атеросклеротический процесс в брахиоцефальных и коронарных артериях соответственно.

При сравнении результатов исследований ПИФАГОР I и ПИФАГОР III также можно отметить рост частоты назначения бисопролола (с 10% в 2002 г. до 26% в 2008 г.).

Бисопролол – современный БАБ с высокой селективностью в отношении β_1 -адренорецепторов. Так же, как и амлодипин, бисопролол позволяет контролировать уровень АД в течение 24 ч [19]. При применении бисопролола в связи с его высокой селективностью можно ожидать снижения вариабельности АД. Было показано, что высокоселективные БАБ, к которым относится бисопролол, не уступают другим АГП по влиянию на вариабельность АД [20]. В отечественных исследованиях также были получены данные об улучшении функции эндотелия у пациентов с АГ при лечении бисопрололом [21], отсутствии отрицательного действия на углеводный и липидный обмен [22].

Фармакокинетические характеристики бисопролола и амлодипина хорошо совместимы и обеспечивают 24-часовое антигипертензивное действие. Оба препарата действуют длительно, поскольку их периоды полувыведения из плазмы пролонгированы: 10–12 ч для бисопролола и 35–50 ч для амлодипина. Это позволяет назначать препараты всего 1 раз в сутки. Таким образом, имеются убедительные доводы в пользу комбинирования бисопролола и амлодипина в составе фиксированной комбинации с приемом 1 раз в сутки у пациентов с АГ.

Исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина

Эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в низких дозах (5 и 5 мг) изучалась у 749 пациентов с АГ на протяжении 4-недельного периода [23]. В результате было выявлено снижение как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД): через 4 нед среднее САД снизилось со 171,7 до 134,3 мм рт. ст., а среднее ДАД снизилось с 103,9 до 83,4 мм рт. ст. Целевой уровень АД (140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 82,5% пациентов. Фиксированная комбинация продемонстрировала хорошую переносимость. Наиболее частым нежелательным явлением был отек стоп, наблюдавшийся у 8% пациентов. В целом 90% больных оценили переносимость препарата как хорошую и отличную.

В другом исследовании изучали эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопролола 2,5 мг и амлодипина 5 мг у 106 пациентов с АГ в течение 8 нед [24]. За этот период среднее САД снизилось с 163,4 до 130,6 мм рт. ст., среднее ДАД – с 101,9 до 80,3 мм рт. ст. Все отмечавшиеся нежелательные явления были легкими и не потребовали госпитализации или отмены терапии. Исследователи оценили общую переносимость как хорошую или отличную более чем у 95% пациентов.

Заключение

Роль комбинированной терапии в лечении АГ становится все более важной. Фиксированные комбинации не только повышают эффективность антигипертензивной терапии, но и улучшают приверженность ей.

В настоящее время на российском рынке появилась фиксированная комбинация бисопролола с амлодипином – Конкор® АМ. Этот препарат позволит повысить приверженность лечению тех пациентов, которые уже получают БАБ и АК в свободной комбинации, а также улучшить контроль АД у больных, получающих монотерапию БАБ или АК, но не достигших адекватного снижения АД. В соответствии с Российскими рекомендациями по лечению АГ, преимущественными показаниями к назначению Конкора АМ являются сочетание АГ с ишемической болезнью сердца, атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий, тахикардиями, а также изолированная систолическая АГ, АГ у пожилых пациентов, АГ у беременных [1].

Под эгидой Российского медицинского общества по артериальной гипертензии запланировано проведение российской программы по оценке эффективности и

переносимости Конкора АМ, которая позволит врачам оценить преимущества использования данной фиксированной комбинации в реальной клинической практике.

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
2. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врач. 2009; 12: 39–42.
3. Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А. и др. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 г. и ее динамике с 2003 по 2008 г. по трем проведенным мониторингам. М., 2008.
4. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
5. Johnson R, Feig D, Nakagawa T et al. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. J Hypertens 2008; 26: 381–91.
6. Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии. РМЖ. Кардиология. 2010; 22: 1290–7.
7. Wald D, Lau M, Morris J et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122: 290–300.
8. Gradman A, Basile J, Carter B, Bakris G. Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens 2010; 4: 42–50.
9. Dahlöf B, Sever P, Wedel H et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
10. Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755–62.
12. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека. 2009; 12: 114–9.
13. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2010; 2: 6–10.
14. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. Качественная клиническая практика. 2002; 3: 47–53.
15. Ostergren J, Isaksson H, Brodin U et al. Effect of amlodipine versus felodipine extended release on 24-hour ambulatory blood pressure in hypertension. Am J Hypertens 1998; 11: 690–6.
16. Eguchi K, Kario K, Hoshida Y et al. Comparison of valsartan and amlodipine on ambulatory and morning blood pressure in hypertensive patients. Am J Hypertens 2004; 17: 112–7.
17. Hernandez R, Armas-Hernandez M, Velasco M. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. Am J Ther 2003; 10 (6): 409–14.
18. Nissen S, Tuzcu E, Libby P et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217–25.
19. Cruickshank J. In: The Modern Role of Beta-Blockers in Cardiovascular Medicine. PMPH: Shelton, CT, USA 2011.
20. Webb A, Fischer U, Rothwell P. Effects of β -blocker selectivity on blood pressure variability and stroke: a systematic review. Neurology 2011; 23, 77 (8): 731–7.
21. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э., Жукова О.В. Коррекция дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии: фокус на бета-блокаторы. Системные гипертензии. 2006; 2: 58–61.
22. Чазова И.Е., Мычка В.В., Иванов К.П., Жернакова Ю.В. Роль бисопролола в профилактике развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2012; 2: 32–7.
23. Rana R, Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. Indian Pract 2008; 61: 225–34.
24. Mehta S, Shah M, Shah A et al. Efficacy and tolerability of a fixed dose combination of amlodipine and bisoprolol in essential hypertension. Indian Pract 2005; 58: 751–9.

К юбилею Юрия Александровича Карпова

On the occasion of the birthday of Yury A. Karpov



В этом году отмечает 60-летний юбилей Юрий Александрович Карпов – врач-кардиолог высшей аттестационной категории, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по науке ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ, президент Национального общества по изучению атеросклероза, вице-президент Российского кардиологического общества, вице-президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Юрий Александрович является главным редактором выпуска Кардиология «Русского медицинского журнала», главным редактором журналов «Доктор.ру»,

«Атмосфера. Новости кардиологии», заместителем главного редактора журнала «Кардиологический вестник», членом редакционных коллегий журналов «Кардиология», «Российский кардиологический журнал», «Сердце», «Сердечная недостаточность», «Системные гипертензии».

С 1978 г. по настоящий день врачебная, научная и научно-организационная деятельность профессора Ю.А.Карпова неразрывно связана с научно-исследовательским Институтом клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова. Юрий Александрович обучался в клинической ординатуре по кардиологии Всесоюзного кардиологического научного центра Академии медицинских наук, защитил сначала кандидатскую, а потом и докторскую диссертацию, стал профессором и прошел путь до первого заместителя генерального директора научно-производственного комплекса.

Юрий Александрович – крупный российский ученый. Научные труды Ю.А.Карпова посвящены изучению и решению широкого круга проблем в области механизмов регуляции сосудистого тонуса при артериальной гипертензии и атеросклерозе. Юрий Александрович внес значительный вклад в решение вопросов увеличения эффективности медикаментозного и интервенционного лечения ишемической болезни сердца. Отличная научная интуиция Ю.А.Карпова выразилась в идеях широкомасштабных российских и международных исследований и программ, проводимых под его руководством. Ре-

зультаты этих исследований активно используются мировым научным сообществом.

Ю.А.Карпов – известный клиницист и опытный организатор здравоохранения. Он вносит большой вклад в подготовку высококвалифицированных специалистов-кардиологов, работающих в соответствии со строгими принципами современной доказательной медицины. Под руководством Юрия Александровича выполнены и защищены 20 кандидатских и 2 докторские диссертации. Юрий Александрович является автором около 500 научных работ.

Несмотря на большую занятость, Ю.А.Карпов находит время для участия в работе российских и международных научных медицинских обществ, сотрудничества с врачами и учеными, работающими в сосудистых центрах и кардиологических диспансерах России, ведет для врачей школы по диагностике и лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Работы Ю.А.Карпова известны и признаны за рубежом, он часто представляет отечественную науку на международных научных конгрессах.

Глубокоуважаемый Юрий Александрович, искренне поздравляем Вас с юбилеем, желаем здоровья, творческих успехов во врачебной работе и новых свершений в научной и организационной деятельности!

*Редколлегия и читатели журнала
«Системные гипертензии»,
Российское общество
по артериальной гипертензии.*

— * —

К юбилею Валерия Ивановича Подзолкова

On the occasion of the birthday of Valeriy I. Podzolkov



В этом году отмечает 60-летний юбилей Валерий Иванович Подзолков – доктор медицинских наук, профессор, врач-кардиолог, заведующий одной из старейших терапевтических кафедр – факультетской терапии №2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова.

В 1974 г. Валерий Иванович окончил с отличием Первый Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова, в родном заведении обучался в клинической ординатуре, успешно защитил сначала кандидатскую, а потом и докторскую диссертации, стал профессором и прошел путь до заведующего кафедрой.

В.И.Подзолков – известный специалист в области изучения патогенетических механизмов развития, эволюции, диагностики и лечения артериальной гипертензии. Активно разрабатывает особенности тактики

антигипертензивной терапии (фармакотерапия и нелекарственные методы лечения). Одним из первых начал применять метод суточного мониторинга артериального давления в научных исследованиях и практической работе. Особого внимания заслуживают работы Валерия Ивановича в области гендерной кардиологии, диагностики и лечения метаболического синдрома, кардиоренальных взаимоотношений. Одним из первых в России начал изучать особенности диагностики и лечения кардиологических нарушений при естественной и хирургической менопаузе. Валерием Ивановичем предложена концепция ведущей роли микроциркуляторных нарушений в генезе развития и прогрессирования поражения органов-мишеней при гипертонической болезни.

Валерий Иванович – автор более 350 научных работ, 9 монографий, книг и глав в руководствах. Под его руководством защищены 17 кандидатских и несколько докторских диссертаций. Постоянно участвует и выступает с докладами на национальных и международных конгрессах. Валерий Иванович – член Европейского общества кардиологов, член правления Российского кардиологического общества кардиологов и председатель секции гендерной и возрастной гипертензиологии Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, академик Российской академии медико-техни-

ческих наук, член редколлегии журналов «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Сердце», «Сердечная недостаточность», «Системные гипертензии», «Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии». За внедрение научных достижений и передового опыта в кардиологическую практику Валерию Ивановичу присуждена Национальная премия в области кардиологии «Пурпурное сердце». 27 апреля 2010 г. на Торжественной церемонии была вручена специальная премия «Личный вклад в развитие отечественной кардиологии».

При всей огромной занятости Валерий Иванович много времени уделяет работе со студентами. За год на кафедре проходят обучение около 500 человек. Студенты говорят о Валерии Ивановиче, что он блестящий врач и лектор с великолепным чувством юмора, настоящий профессионал. Он Учитель для тысяч студентов и ординаторов, интернов и благодарных аспирантов!

Глубокоуважаемый Валерий Иванович, искренне поздравляем Вас с юбилеем, желаем здоровья, творческих успехов во врачебной работе и новых свершений в учебной и научной деятельности!

*Редколлегия и читатели журнала «Системные гипертензии»,
Российское общество по артериальной гипертензии.*

— * —

Правила подготовки рукописей для авторов

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Системные гипертензии» – официальный научно-практический журнал Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), публикующий статьи по соответствующей теме. Журнал входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются значимые результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, письма в редакцию. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять на электронных носителях. Все страницы должны быть пронумерованы. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, заметок из практики – 5–6 страниц. Объем до 25 страниц допустим для обзоров и лекций.

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номера телефонов и факса автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и

иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Заглавие должно быть информативным (WebofScience это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках. Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – не более 100–250 слов. Под резюме помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

4. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

4.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

4.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и

новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

4.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упомянуть только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ) за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором. Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

4.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

4.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

5. Библиография. Каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляют в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»). Пример: Plewan A, Lehmann G, Ndrepera G et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом. Журнал: Eur Heart J 1987; 8: 103–13. Книга: М.: Медиасфера, 2009; с. 34–59.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

6. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

7. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

8. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

9. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

Права и обязанности сторон

1. Направляя рукопись в редакцию журнала, автор гарантирует, что данная статья не была ранее опубликована и не направлена одновременно в другое издание.

2. Редакция оставляет за собой право в отдельных случаях для соблюдения формата журнала печатать публикации без списка литературы с возможностью получить его в издательстве по e-mail: media@con-med.com

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и править статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

4. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

5. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

6. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.

7. Рукописи, не принятые к печати, и рецензии на них авторам не возвращаются.