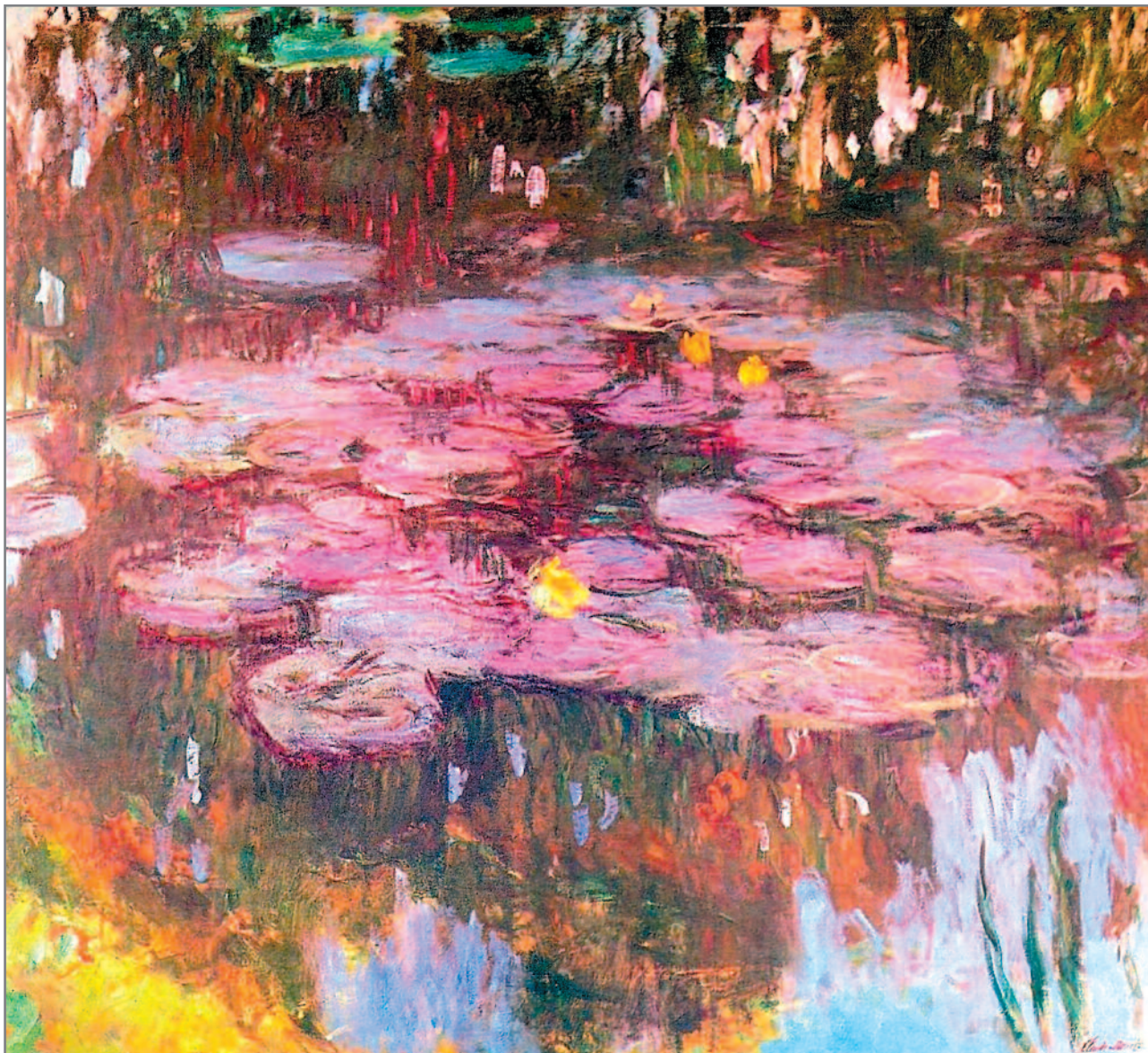


Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Клод Моне, 1917

Том 10 | №3 | 2013

В номере

Европейские рекомендации 2013 г. по лечению артериальной гипертензии

Когнитивные функции мозга у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

Сердечно-сосудистые заболевания у больных хронической обструктивной болезнью легких

Влияние разных схем антигипертензивной терапии на состояние функции почек у больных сахарным диабетом

Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе

Современные представления об идеальной комбинации антигипертензивных препаратов для профилактики инсульта



Системные Гипертензии
Том №10, №3, 2013
System Hypertension
Tom №10, №3, 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. Yury 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)

О.А. Кисляк (Москва)

М.В. Леонова (Москва)

А.Ю. Литвин (Москва)

Т.В. Мартынюк (Москва)

В.А. Невзорова (Владивосток)

Ю.П. Никитин (Новосибирск)

М.Ю. Огарков (Кемерово)

Е.В. Ощепкова (Москва)

Н.Б. Перепеч (Санкт-Петербург)

Т.А. Петричко (Хабаровск)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

А.Н. Рогоза (Москва)

Г.И. Симонова (Новосибирск)

Ю.Н. Сиренко (Киев)

В.В. Скибицкий (Краснодар)

С.Н. Терещенко (Москва)

А.В. Туев (Пермь)

Т.В. Тюрина

(Ленинградская область)

И.И. Чукаева (Москва)

С.С. Якушин (Рязань)

Содержание

КАРДИОЛОГИЯ	
Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертонии	5
Блокаторы кальциевых каналов III поколения при лечении артериальной гипертонии. А.М.Шилов	38
Фармакологическая блокада ангиотензиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии: от саралазина до сартанов В.В.Фомин, А.А.Свистунов	43
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	
Применение диуретиков у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова	49
Коррекция дислипидемий при сопутствующей артериальной гипертонии с позиций обновленной парадигмы сердечно-сосудистого риска. В.С.Гуревич	54
Влияние разных схем антигипертензивной терапии с достижением целевых значений артериального давления на состояние функции почек и внутривисцеральное сосудистое сопротивление у больных сахарным диабетом типа 2 О.А.Кошельская, О.А.Журавлева, Р.С.Карпов	60
Изучение когнитивных функций мозга у больных артериальной гипертонией с наличием или отсутствием метаболического синдрома. Г.Х.Шарипова, И.Е.Чазова, Ю.В.Жернакова	66
КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ	
Современные представления об идеальной комбинации антигипертензивных препаратов для профилактики инсульта О.Д.Остроумова, В.М.Фомина, Т.Ф.Гусева	71
КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ	
Особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний и принципы выбора рациональной антигипертензивной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких. Д.А.Напалков, А.С.Панферов	77
ОБЗОРЫ	
Новое поколение блокаторов рецепторов ангиотензина. В.И.Подзолков, А.И.Тарзиманова	80
Синдром обструктивного апноэ сна и дисфункция эндотелия П.В.Галицин, А.В.Аксенова, Е.М.Елфимова, Г.Р.Ишанходжаева, Т.В.Балахонova, А.Ю.Литвин, И.Е.Чазова	85
Роль триметазидина в регуляции энергетического метаболизма миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях Г.Б.Дорофеева, И.В.Дорофеев, Ю.В.Трофимова, О.В.Манерова	92
ИНТЕРВЬЮ	
Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе: интервью с экспертом	98

Contents

CARDIOLOGY	
2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension	5
Third-generation calcium channel blockers in the treatment of arterial hypertension. A.M.Shilov	38
Pharmacological angiotensin receptor blockade in the treatment of arterial hypertension: from saralazine to sartans V.V.Fomin, A.A.Svistunov	43
METABOLIC DISTURBANCES	
Use of diuretics in hypertensive patients with metabolic disturbances. Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova	49
Correction of dyslipidemias in concurrent hypertension in the context of an updated paradigm of cardiovascular risk. V.S.Gurevich	54
Effect of target blood pressure achieved during combined antihypertensive therapy on intrarenal vascular resistance in hypertensive diabetic patients. O.A.Koshelskaya, O.A.Zhuravleva, R.S.Karpov	60
Study of cognitive functions of the brain in hypertensive patients with and without metabolic disturbances G.Kh.Sharipova, I.E.Chazova, Yu.V.Zhernakova	66
CARDIONEUROLOGY	
Current views of an ideal combination of antihypertensive drugs for the prevention of stroke. O.D.Ostroumova, V.M.Fomina, T.F.Guseva	71
CARDIOPULMONOLOGY	
The specific features of cardiovascular diseases and the principles of choice of rational antihypertensive therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. D.A.Napalkov, A.S.Panferov	77
REVIEWS	
New-generation angiotensin receptor blockers. V.I.Podzolkov, A.I.Tarzmanova	80
Obstructive sleep apnea syndrome and endothelial dysfunction P.V.Galitsin, A.V.Aksenova, E.M.Elifimova, G.R.Ishankhodzhaeva, T.V.Balakhonova, A.Yu. Litvin, I.Ye.Chazova	85
Role of trimetazidine in the regulation of myocardial energy metabolism in cardiovascular diseases G.B.Dorofeeva, V.I.Dorofeev, Yu.V.Trofimova, O.V.Manerova	92
INTERVIEW	
Arterial hypertension in postmenopausal women: An interview with an expert	98

Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии

2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC)

Авторы (члены рабочей группы): G. Mancia (сопредседатель) (Италия), R. Fagard (сопредседатель) (Бельгия), K. Narkiewicz (координатор) (Польша), J. Redón (координатор раздела) (Испания), A. Zanchetti (координатор) (Италия), M. Vöhm (Германия), T. Christiaens (Бельгия), R. Cifkova (Республика Чехия), G. De Backer (Бельгия), A. Dominiczak (Великобритания), M. Galderisi (Италия), D. E. Grobbee (Нидерланды), T. Jaarsma (Швеция), P. Kirchhof (Германия/Великобритания), S. E. Kjeldsen (Норвегия), S. Laurent (Франция), A. J. Manolis (Греция), P. M. Nilsson (Швеция), L. M. Ruilope (Испания), R. E. Schmieder (Германия), P. A. Sirnes (Норвегия), P. Sleight (Великобритания), M. Viigimaa (Эстония), V. Waeber (Швейцария), F. Zannad (Франция)

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, артериальное давление, измерение артериального давления, сердечно-сосудистые осложнения, сердечно-сосудистый риск, аппаратная терапия, динамическое наблюдение, рекомендации, гипертензия, образ жизни, поражение органов-мишеней.

Keywords: hypertension, blood pressure, blood pressure measurement, cardiovascular complications, cardiovascular risk, device therapy, follow-up, guidelines, lifestyle, organ damage

Полное или частичное воспроизведение данных материалов допускается только с письменного разрешения Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Все права защищены. 2013 г.
Journal of Hypertension 2013; 31(7):1281-1357

1. Введение

1.1 Принципы

Рекомендации по артериальной гипертензии (АГ) от 2013 г., разработанные Европейским обществом гипертензии (ESH) и Европейским кардиологическим обществом (ESC), являются продолжением рекомендаций, выпущенных совместно двумя этими организациями в 2003 и в 2007 гг. [1,2]. Публикация нового документа через 6 лет после предыдущего представляется своевременной, потому что за это время были проведены важные исследования, опубликовано много новых данных, как по диагностике, так и по лечению пациентов с повышенным артериальным давлением (АД), что продиктовало необходимость уточнений, модификации и расширения прежних рекомендаций.

Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по-прежнему соответствуют определенным фундаментальным принципам, которые легли в основу рекомендаций 2003 и 2007 гг., а именно: (I) основывать рекомендации на адекватно выполненных исследованиях, найденных в ходе всестороннего анализа литературы, (II) наиболее приоритетными считать данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и мета-анализов таких исследований, но не пренебрегать (особенно при обсуждении вопросов диагностики) результатами обсервационных и других исследований надлежащего научного качества, и (III) в соответствии с рекомендациями ESC указывать класс научных доказательств и рекомендаций по основным вопросам диагностики и лечения, как это сделано в европейских рекомендациях по другим заболеваниям (таблица 1 и 2). Хотя в рекомендациях 2003 и 2007 гг. этого не было, в настоящее время указывать класс конкретной рекомендации и уровень ее доказательности считается очень важным, так как это дает заинтересованному читателю некую стандартизованную основу, позволяющую сравнивать состояние научного знания в разных областях медицины. Кроме того, было решено, что с помощью такого подхода можно эффективнее обращать внимание врачей на те рекомендации, которые основываются только на мнении экспертов, но не на доказательных данных. В медицине это встречается не так уж редко, потому что по многим вопросам повседневной медицинской практики достоверных научных данных не существует. Вследствие этого некоторые рекомендации вынужденно проистекают из соображений здравого смысла и личного клинического опыта – хотя и то, и другое могут быть ошибочными. Понимание этого поможет не воспринимать рекомендации как императивные и будет способствовать проведению исследований по тем аспектам гипертензии, где преобладают мнения, но не доказатель-

ные данные. Четвертый принцип, соответствующий образовательной цели, заключается в предоставлении большого числа таблиц и наборов четких рекомендаций, к которым врачи смогли бы просто и быстро обращаться в повседневной практике.

Европейские члены рабочей группы, отвечавшей за рекомендации по АГ от 2013 г., были назначены ESH и ESC с учетом их признанной квалификации и отсутствия существенных конфликтов интересов [справки о декларации интересов можно посмотреть на вебсайтах ESC (www.escardio.org/guidelines) и ESH (www.eshonline.org)]. Каждому члену группы было дано конкретное задание по написанию определенного раздела, который далее рассматривался тремя координаторами, а затем – двумя председателями, один – от ESH, а другой – от ESC. Итоговый текст выработывали примерно в течение 18 месяцев, в течение которых члены рабочей группы несколько раз собирались и в периоды между заседаниями вели интенсивную переписку друг с другом. Перед публикацией данный документ был дважды рассмотрен 42 европейскими специалистами, половина из которых была выбрана ESH, половина – ESC. Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что выпущенные в 2013 г. рекомендации ESH/ESC по АГ практически полностью отражают современное состояние проблемы, так, как оно видится европейским исследователям и врачам. Расходы на проведение заседаний и остальную работу были поделены между ESH и ESC.

1.2 Новые аспекты

В связи с появлением новых данных по нескольким аспектам диагностики и лечения АГ, настоящие рекомендации во многих отношениях отличаются от предыдущих [2]. Далее перечислены некоторые наиболее важные различия.

1. Эпидемиологические данные по гипертензии и контролю АД в странах Европы.
2. Усиление прогностического значения домашнего мониторинга артериального давления (ДМАД) и его роли в диагностике и лечении гипертензии, в дополнение к суточному амбулаторному мониторингу артериального давления (СМАД).
3. Обновление данных о прогностическом значении ночного АД, «гипертензии белого халата» и маскированной гипертензии.
4. Усиление акцента на учет величины АД, сердечно-сосудистых факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней и клинических осложнений для оценки общего сердечно-сосудистого риска.
5. Обновление данных о прогностическом значении бессимптомного поражения органов-мишеней, включая сердце, кровеносные сосуды, почки, глаза и головной мозг.

Таблица 1. Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура полезна, эффективна, имеет преимущества	Рекомендуется/показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред	Не рекомендуется

Таблица 2. Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

6. Пересмотр риска избыточной массы тела и целевого значения индекса массы тела (ИМТ) при АГ.
7. АГ у пациентов молодого возраста.
8. Начало антигипертензивной терапии. Повышение доказательности критериев и воздержание от медикаментозной терапии при высоком нормальном АД.
9. Целевые значения для терапии АД. Повышение доказательности критериев и унифицированные целевые значения систолического артериального давления (САД) (<140 мм рт. ст.) у пациентов из группы как с высоким, так и с низким сердечно-сосудистым риском.
10. Свободный подход к начальной монотерапии, без какого-либо ранжирования препаратов.
11. Пересмотренная схема предпочтительных комбинаций из двух препаратов.
12. Новые алгоритмы терапии для достижения целевого АД.
13. Расширенный раздел по тактике лечения в особых ситуациях.
14. Пересмотренные рекомендации по лечению гипертонии у больных пожилого и старческого возраста.
15. Медикаментозная терапия лиц старше 80 лет.
16. Особое внимание к резистентной АГ и новым подходам к ее лечению.
17. Усиление внимания к терапии с учетом поражения органов-мишеней
18. Новые подходы к постоянной терапии АГ

2. Эпидемиологические аспекты

2.1 Связь артериального давления с поражением сердечно-сосудистой системы и почек

Связь между значением АД и сердечно-сосудистыми, почечными осложнениями и смертностью изучалась в большом числе обсервационных (наблюдательных) исследований [3]. Их результаты, подробно описанные в рекомендациях ESH/ESC 2003 и 2007 гг. [1, 2], можно кратко обобщить следующим образом:

1. Офисное АД находится в независимой непрерывной связи с частотой ряда сердечно-сосудистых событий [инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной недостаточности и периферическим поражением артерий (ППА)], а также с терминальной стадией болезни почек (ТСБП) [3–5]. Это верно для всех возрастных и этнических групп [6, 7].
2. Эта связь с АД начинается с высоких значений и продолжается до относительно низких значений – 110–115 мм рт. ст. для САД и 70–75 мм рт. ст. для диастолического АД (ДАД). У лиц старше 50 лет САД оказывается лучшим предиктором клинических событий, чем ДАД [8, 9]. По имеющимся сообщениям, у лиц пожилого и старческого возраста возможную дополнительную прогностическую роль играет пульсовое давление (разность между САД и ДАД) [10]. Об этом говорит так-

- же особенно высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов с повышенным САД и нормальным или низким ДАД [изолированная систолическая АГ (ИСАГ)] [11].
3. В непрерывной связи с клиническими событиями находятся также значения АД, измеренные вне офиса, например, полученные в ходе СМАД и ДМАД (см. раздел 3.1.2).
4. Взаимосвязь сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности изменяется в зависимости от наличия других сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска. Метаболические факторы риска при высоком АД встречаются чаще, чем при низком [12, 13].

2.2 Определение и классификация гипертонии

Непрерывный характер связи между АД и сердечно-сосудистыми и почечными событиями затрудняет выбор четкой границы среди значений АД, которая отделяла бы нормотонию от гипертонии. Это тем более трудно из-за того, что в общей популяции распределение значений САД и ДАД носит унимодальный характер [14]. Однако на практике границы значения АД используются всегда – как для упрощения диагностики, так и для принятия терапевтических решений. Рекомендованная классификация, по сравнению с рекомендациями ESH/ESC 2003 и 2007 гг., не изменилась (таблица 3). АГ определяется как значение САД >140 мм рт.ст. и/или ДАД >90 мм рт.ст. Это подтверждается данными РКИ о пользе терапевтического снижения АД, начиная с этих показателей (см. разделы 4.1 и 4.2). У лиц молодого, среднего и пожилого возраста применяется одинаковая классификация, а для детей и подростков, у которых исследования интервенционного типа не проводились, приняты иные критерии, основанные на процентилях. Подробное описание классификации АД у мальчиков и девочек в зависимости от возраста и роста можно найти в отчете ESH по диагностике, обследованию и лечению высокого АД у детей и подростков [15].

2.3 Распространенность гипертонии

Сравнительных данных по распространенности АГ и временной динамике показателей АД в разных странах Европы немного [16]. В целом, распространенность АГ находится в диапазоне 30–45% общей популяции, с резким возрастанием по мере старения. По-видимому, в разных странах также имеются заметные различия средних значений АД, без каких-либо системных тенденций к изменению АД за последние десять лет [17–37].

В связи с трудностями в получении сопоставимых результатов в разных странах и в разное время, было выдвинуто предложение опираться на некий суррогатный показатель АГ [38]. Хорошим кандидатом на роль такого показателя является инсульт, так как общепризнано, что АГ является самой важной его причиной. Описана тесная зависимость между распространенностью АГ и смертностью от инсульта [39]. Частота инсульта и динамика смертности от него в Европе были проанализированы по статистическим данным Всемирной Организации здра-

Таблица 3. Определения и классификация офисных показателей артериального давления (мм рт. ст.)^a

Категория	Систолическое		Диастолическое
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ 1 степени	140–159	и/или	90–99
АГ 2 степени	160–179	и/или	100–109
АГ 3 степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ	≥140	и	<90

^aКатегория артериального давления (АД) определяется по наивысшему значению, не важно – систолическому или диастолическому. Изолированной систолической АГ следует присваивать степень 1, 2 или 3 в зависимости от того, в какой из указанных диапазонов попадают значения систолического АД.

воохранения (ВОЗ). В странах Запада отмечается тенденция к снижению этого показателя, в отличие от восточно-европейских стран, где смертность от инсульта явно растет [40].

2.4 Гипертензия и общий сердечно-сосудистый риск

Длительное время в рекомендации по АГ единственными или основными параметрами, определяющими необходимость и вид терапии, были только значения АД. В 1994 г. ESC, ESH и Европейское общество по атеросклерозу (EAS) разработали совместные рекомендации по профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) в клинической практике [41], где подчеркнули, что профилактика ИБС должна проводиться с учетом количественной оценки общего (или суммарного) сердечно-сосудистого риска. В настоящее время этот подход общепринят и уже вошел в рекомендации ESH/ESC по АГ от 2003 и 2007 гг. [1, 2]. Данная концепция основана на том факте, что лишь у небольшой части популяции лиц с гипертензией имеется только повышение АД, у большинства же обнаруживаются и другие сердечно-сосудистые факторы риска. Более того, одновременное наличие повышенного АД и других факторов сердечно-сосудистого риска может усиливать друг друга, и в совокупности дает более высокий общий сердечно-сосудистый риск, чем сумма его компонентов по отдельности. Наконец, у лиц из категории высокого риска тактика антигипертензивной терапии (начало и интенсивность лечения, использований комбинаций препаратов и т.д., см. разделы 4, 5, 6 и 7), а также других видов лечения может отличаться от таковой у пациентов из группы низкого риска. Есть данные о том, что у больных из группы высокого риска достичь контроля АД труднее, и они чаще нуждаются в назначении антигипертензивной медикаментозной терапии в сочетании с другими препаратами, например, вместе с активной гиполипидемической терапией. Для получения максимальной экономической эффективности лечения АГ подходы к лечению должны учитывать не только уровни АД, но и общий сердечно-сосудистый риск.

2.4.1 Оценка общего сердечно-сосудистого риска

В определенных подгруппах больных, например, уже имеющих сердечно-сосудистые заболевания, диабет, ИБС или резко выраженные отдельные факторы риска,

оценка общего сердечно-сосудистого риска представляет собой простую задачу. При всех упомянутых состояниях суммарный сердечно-сосудистый риск высокий или очень высокий, что диктует необходимость проведения интенсивных мер по его снижению. Однако большое число больных АГ не входит ни в одну из вышеупомянутых категорий. По этой причине для отнесения больных в группы низкого, среднего, высокого или очень высокого риска необходимо пользоваться моделями для расчета общего сердечно-сосудистого риска, что дает возможность соответствующей адаптации терапевтических подходов.

Для расчета общего сердечно-сосудистого риска разработано несколько компьютерных методик [41–48]. Недавно был опубликован обзор их значения и ограничений [49]. Модель систематической оценки коронарного риска (SCORE) была разработана по результатам крупных европейских когортных исследований. Она позволяет рассчитать риск смерти от сердечно-сосудистых (не только коронарных) заболеваний в ближайшие 10 лет на основании возраста, пола, курения, уровня общего холестерина и САД [43]. С помощью модели SCORE таблицы риска были адаптированы для отдельных стран, в частности, для многих стран Европы. Подготовлено два набора таблиц и для международного использования: один – для стран с высоким риском, второй – для стран с низким риском. Создана также электронная интерактивная версия SCORE, известная как «Heart Score» («сердечный балл») (см. на www.heartscore.org), которая модифицирована и позволяет внести поправку на влияние уровня холестерина липопротеинов высокой плотности на общий сердечно-сосудистый риск.

Эти таблицы и их электронные версии помогают в оценке риска и ведении больных, но их следует интерпретировать с учетом уровня знаний и опыта врача, особенно с учетом местных условий. Кроме того, вывод о том, что оценка общего сердечно-сосудистого риска сопровождается улучшением клинических исходов, по сравнению с другими подходами, не прошел адекватной проверки.

Риск может превышать тот, что указан в таблицах, у следующих категорий лиц:

1. Ведущих сидячий образ жизни, страдающих центральным ожирением; повышение относительного риска при избыточной массе тела у молодых пациентов выражено сильнее, чем у лиц старшего возраста

Рисунок 1. Стратификация общего сердечно-сосудистого риска на категории низкого, среднего, высокого и очень высокого риска, в зависимости от САД, ДАД, наличия факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней, диабета, стадии ХБП или клинически манифестных сердечно-сосудистых заболеваний. У лиц с высоким нормальным давлением в офисе, но повышенными значениями АД вне офиса (маскированная гипертензия), сердечно-сосудистый риск находится в диапазоне, соответствующем АГ. Пациенты с высоким офисным, но нормальным внеофисным АД («гипертензия белого халата»), особенно если у них нет диабета, поражения органов мишеней, сердечно-сосудистых болезней или ХБП, имеют более низкий риск, чем пациенты со стойкой АГ и такими же показателями офисного АД.

Другие факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или ассоциированные заболевания	Артериальное давление (мм рт. ст.)			
	Высокое нормальное САД 130–139 или ДАД 85–89	АГ 1 степени САД 140–159 или ДАД 90–99	АГ 2 степени САД 160–179 или ДАД 100–109	АГ 3 степени САД ≥180 или ДАД ≥110
Других факторов риска нет		Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1–2 фактора риска	Низкий риск	Средний риск	Средний и высокий риск	Высокий риск
3 и более факторов риска	Низкий и средний риск	Средний и высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Поражение органов-мишеней, ХБП 3 ст. или диабет	Средний и высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий и очень высокий риск
Клинически манифестные сердечно-сосудистые заболевания, ХБП ≥4 ст. или диабет с поражением органов-мишеней или факторами риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

АД = артериальное давление, АГ = артериальная гипертензия, ХБП = хроническая болезнь почек; ДАД = диастолическое артериальное давление, САД = систолическое артериальное давление

2. Социально неблагополучных пациентов и представителей национальных меньшинств
3. Имеющих гипергликемию натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе, не удовлетворяющие критериям диагноза диабета
4. Имеющих повышение уровня триглицеридов, фибриногена, аполипопротеина В, липопротеина(а) и С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом
5. Имеющих семейную отягощенность по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям (ранее 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин).

В модели SCORE общий сердечно-сосудистый риск выражается в виде абсолютного риска сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет. Поскольку абсолютный об-

щий сердечно-сосудистый риск сильно зависит от возраста, у молодых пациентов он может быть низким даже при сочетании высокого АД с другими факторами риска. Однако при неадекватном лечении подобное состояние годы спустя может трансформироваться в отчасти необратимое состояние высокого риска. У лиц молодого возраста терапевтические решения лучше принимать по результатам количественной оценки относительного риска или путем определения «сердечного возраста» и «сосудистого возраста». Таблица относительного риска, которая помогает при консультировании молодых пациентов, приведена в Объединенных рекомендациях Европейских обществ по профилактике ИБС в клинической практике [50].

Следует еще раз подчеркнуть большое значение диагностики поражения органов-мишеней, поскольку связан-

Таблица 4. Факторы (помимо офисного АД), влияющие на прогноз; использованы для стратификации общего сердечно-сосудистого риска на рисунке 1.

Факторы риска	
Мужской пол	
Возраст (≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин)	
Курение	
Дислипидемия	
Общий холестерин > 4.9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или	
Холестерин липопротеинов низкой плотности > 3.0 ммоль/л (115 мг/дл) и/или	
Холестерин липопротеинов высокой плотности: < 1.0 ммоль/л (40 мг/дл), у мужчин, < 1.2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин и/или	
Триглицериды > 1.7 ммоль/л (150 мг/дл)	
Глюкоза плазмы натощак 5.6–6.9 ммоль/л (102–125 мг/дл)	
Нарушение толерантности к глюкозе	
Ожирение [ИМТ ≥ 30 кг/м ²]	
Абдоминальное ожирение (окружность талии: ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин) (для лиц европейской расы)	
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (< 55 лет у мужчин, < 65 лет у женщин)	
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
Пульсовое давление (у лиц пожилого и старческого возраста) ≥ 60 мм рт. ст.	
Электрокардиографические признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона > 3.5 мВ, RaVL > 1.1 мВ; индекс Корнелла > 244 мВ \times мсек) или	
Эхокардиографические признаки ГЛЖ [индекс МЛЖ: > 115 г/м ² у мужчин, 5 г/м ² у женщин (ППТ)] ^a	
Утолщение стенки сонных артерий (комплекс интима-медиа > 0.9 мм) или бляшка	
Скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны > 10 м/сек	
Лодыжечно-плечевой индекс < 0.9	
ХБП с рСКФ 30–60 мл/мин/1.73 м ² (ППТ)	
Микроальбуминурия (30–300 мг/сут) или соотношение альбумина к креатинину (30–300 мг/г; 3.4–34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи)	
Сахарный диабет	
Глюкоза плазмы натощак ≥ 7.0 ммоль/л (126 мг/дл) при двух измерениях подряд и/или	
HbA _{1c} $> 7\%$ (53 ммоль/моль) и/или	
Глюкоза плазмы после нагрузки > 11.0 ммоль/л (198 мг/дл)	
Уже имеющиеся сердечно-сосудистые или почечные заболевания	
Цереброваскулярная болезнь: ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, транзиторная ишемическая атака	
ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация методом ЧКВ или АКШ	
Сердечная недостаточность, включая сердечную недостаточность с сохранной фракцией выброса	
Клинически манифестное поражение периферических артерий	
ХБП с рСКФ < 30 мл/мин/1.73 м ² (ППТ); протеинурия (> 300 мг/сут)	
Тяжелая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва	
ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, ППТ – площадь поверхности тела, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, HbA _{1c} – гликированный гемоглобин, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, МЛЖ – масса левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.	
^a Риск максимален при концентрической ГЛЖ: повышение индекса МЛЖ при отношении толщины стенки к радиусу, равном 0,42.	

ные с АГ бессимптомные изменения в нескольких органах указывают на прогрессирование сердечно-сосудистого континуума, что сильно повышает риск выше того уровня, который зависит только от факторов риска. Выявлению бессимптомного поражения органов-мишеней [51–53] посвящен отдельный раздел (раздел 3.7), в котором обсуждаются доказательства дополнительного риска, сопутствующего каждому субклиническому нарушению.

Более десяти лет в международных рекомендациях по лечению АГ (ВОЗ, 1999; ВОЗ/Международное общество гипертонии, 2003; рекомендации ESH/ESC 2003 и 2007 гг.) [1, 2, 54, 55] сердечно-сосудистый риск подразделяется на различные категории с учетом величины АД, наличия сердечно-сосудистых факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней, диабета, клинически манифестных сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек (ХБП). Этого же принципа придерживаются рекомендации ESC по профилактике от 2012 г. [50]. Классификация на низкий, средний, высокий и очень высокий риск в настоящих рекомендациях сохранена и означает 10-летний риск сердечно-сосудистой смертности, в соответствии с определением, данным в рекомендациях ESC по профилактике от 2012 г. (рисунок 1) [50]. Факторы, на основании которых проведена стратификация риска, представлены в таблице 4.

2.4.2 Ограничения

Следует признать, что все существующие на сегодня модели оценки сердечно-сосудистого риска имеют ограничения. Значение поражения органов-мишеней для расчета общего риска зависит от того, насколько тщательно оценено это поражение с применением доступных методов обследования. Нельзя не упомянуть также и о концептуальных ограничениях. Никогда не надо забывать, что расчет общего сердечно-сосудистого риска нужен только для того, чтобы наилучшим образом использовать ограниченные ресурсы для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, то есть, привести превентивные меры в соответствие с повышением риска. Однако стратификация абсолютного риска часто используется в частном или государственном здравоохранении для того, чтобы поставить «барьер», ниже которого лечение не рекомендуется. Следует помнить, что любой порог для определения высокого общего сердечно-сосудистого риска произволен, как и выбор отправной точки, выше которой будут проводиться интенсивные лечебные мероприятия, а ниже – вообще никаких мероприятий. Наконец, на общий сердечно-сосудистый риск сильно влияет возраст. Это влияние настолько выражено, что молодые взрослые (особенно женщины) вряд ли попадут в группу высокого риска, даже если у них будет больше одного важного фактора риска и очевидное увеличение относительного риска. В отличие от этого, многие мужчины старческого возраста (>70 лет) попадают в группу высокого риска, имея при этом очень небольшое его повышение, по сравнению со своими сверстниками. Из-за этого большая часть ресурсов концентрируется на помощи пожилым людям, у которых возможный остаток жизни относительно непродолжителен, несмотря на вмешательства. Напротив, молодым пациентам с высоким относительным риском уделяется недостаточно внимания, хотя длительное существование фактора риска в отсутствие вмешательства может в среднем возрасте привести к формированию высокого и отчасти необратимого риска и потенциально укоротить продолжительность жизни, которая без такого риска могла бы быть больше.

2.4.3 Краткий обзор рекомендаций по оценке общего сердечно-сосудистого риска

3. Диагностическое обследование

В ходе начального обследования больного АГ следует (I) подтвердить диагноз АГ, (II) установить причины вто-

Оценка общего сердечно-сосудистого риска			
Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
У бессимптомных больных АГ без сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП и диабета минимальным требованием является стратификация риска с помощью модели SCORE	I	B	43
Поскольку есть данные о том, что поражение органов-мишеней является предиктором сердечно-сосудистой смертности независимо от SCORE, целесообразно выявление поражения органов-мишеней, особенно у лиц из группы среднего риска	Ila	B	51, 53
Решения о тактике лечения рекомендуется принимать в зависимости от исходного уровня общего сердечно-сосудистого риска	I	B	41, 42, 50
ХБП – хроническая болезнь почек, SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation (систематическая оценка коронарного риска). ^а Класс рекомендации; ^б Уровень доказательности; ^с Ссылки, подтверждающие уровень доказательности.			

ричной АГ и (III) оценить сердечно-сосудистый риск, поражение органов-мишеней и сопутствующие проблемы со здоровьем. Для этого необходимо измерить АД, собрать медицинский анамнез, включая семейный, провести физикальное и лабораторное обследование, а также дополнительные диагностические тесты. Некоторые из этих методов обследования нужны всем пациентам, другие – только особым группам больных.

3.1 Измерение артериального давления

3.1.1 Артериальное давление, измеренное в кабинете врача или клинике

В настоящее время во многих (хотя и не во всех) европейских странах измерять АД ртутным сфигмоманометром больше не разрешается. Вместо него используются аускультативные или осциллометрические полуавтоматические сфигмоманометры. Они должны быть валидизированы по стандартным протоколам, а их точность следует периодически проверять путем калибровки в технической лаборатории [56].

АД лучше измерять на плече, при этом размеры манжетки и ее полости для нагнетания воздуха должны быть адаптированы к окружности руки. При выявлении значимой (>10 мм рт. ст.) и постоянной разницы САД на двух руках, что, как показано, сопровождается повышением сердечно-сосудистого риска [57], следует опираться на результаты измерения на руке с более высокими значениями АД. Разница результатов измерения АД на двух руках имеет значение, если она выявлена при одновременном измерении на обеих руках. Если же разница между руками получается при последовательном измерении АД, она может быть обусловлена вариабельностью АД. У пожилых, у больных диабетом и при других состояниях, когда часто имеется или предполагается ортостатическая гипотония, рекомендуется измерять АД через 1 минуту и 3 минуты пребывания в вертикальном положении. Ортостатическая гипотония определяется как снижение САД более чем на 20 мм рт. ст. или ДАД более чем на 10 мм рт. ст. через 3 минуты пребывания в положении стоя. Показано, что она сопровождается более высокой смертностью и более высокой частотой сердечных сосудистых событий [58, 59]. Если есть возможность провести автоматические повторные измерения АД в офисе, в положении больного сидя, в отдельной комнате, то эта процедура может считаться одним из способов улучшения воспроизводимости и приближения офисных показателей

АД к дневным показателям СМАД или ДМАД, хотя она и менее информативна [60, 61].

Измерению АД всегда должно сопутствовать измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), так как ЧСС в покое является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ряде заболеваний, включая АГ [62, 63]. Инструкции по правильному офисному измерению АД представлены в таблице 5.

3.1.2 Артериальное давление, измеренное вне офиса

Главное преимущество внеофисного измерения АД заключается в том, что оно дает большое число измерений АД вне лечебного учреждения, что более надежно отражает реальное АД, чем офисные измерения. Внеофисное АД обычно оценивают с помощью СМАД или ДМАД, которое обычно выполняется пациентом самостоятельно.

В дополнение к рекомендациям по офисному измерению АД, к двум этим видам мониторинга АД можно применить несколько общих принципов и замечаний [64–67]:

1. Больному нужно подробно объяснить правила процедуры, дать письменные и устные указания. Кроме того, самостоятельно измерение АД требует необходимого обучения под наблюдением медицинского персонала.
2. При интерпретации результатов следует учитывать, что воспроизводимость внеофисного измерения АД достаточно хорошая для среднесуточных, дневных и ночных значений АД, но хуже для более коротких отрезков времени (менее суток) и для более сложных расчетных показателей [68].
3. СМАД и ДМАД дают несколько разную информацию о АД у конкретного больного, поэтому два этих метода следует рассматривать как взаимодополняющие, а не взаимоисключающие. Результаты измерений, получен-

ные в ходе СМАД и ДМАД, находятся друг с другом в слабой или умеренной корреляции.

4. Значения офисного АД обычно выше, чем амбулаторного и домашнего АД, причем эта разница тем больше, чем выше офисные значения АД. Отрезные значения домашнего и амбулаторного АД для диагностики АГ, предложенные Рабочей группой ESH по мониторингу АД, даны в таблице 6 [64–67].
5. Приборы для измерения АД должны быть откалиброваны и валидированы в соответствии с международными стандартными протоколами, должны проходить регулярное техническое обслуживание и калибровку не реже чем каждые 6 месяцев. Данные о валидации можно получить на специализированных вебсайтах.

3.1.2.1. Амбулаторное мониторирование артериального давления

3.1.2.1.1. Методологические аспекты

Рабочая группа ESH по мониторингу артериального давления проработала ряд методологических аспектов [64, 65]. СМАД проводится с помощью портативного прибора для измерения АД, который пациент носит (обычно не на ведущей руке) в течение 24–25 часов, поэтому оно дает информацию об АД на фоне дневной активности и ночью во время сна. В тот момент, когда портативный монитор надевают на пациента, разница между начальными значениями АД и значениями АД, измеренными оператором, не должна превышать 5 мм рт. ст. Если эта разница больше, то манжетку СМАД следует снять и надеть заново. Пациенту рекомендуют заниматься своими обычными повседневными делами, воздерживаясь от больших нагрузок, а в моменты раздувания манжетки останавливаться, перестать разговаривать и держать руку с манжеткой на уровне сердца. Пациента просят записывать в дневник информацию о симптомах и о событиях, которые могут повлиять на АД, а также время приема пре-

Таблица 5. Офисное измерение АД

При измерении АД в офисе, следует соблюдать следующие правила:

- Перед измерением АД дайте больному посидеть несколько минут в спокойной обстановке.
- Измерьте АД, по крайней мере, два раза с интервалом в 1–2 минуты, в положении сидя; если первые два значения существенно различаются, повторите измерения. Если считаете нужным, рассчитайте среднее значение АД.
- Для повышения точности измерений у больных с аритмиями, например, с фибрилляцией предсердий, выполняйте повторные измерения АД.
- Используйте стандартную манжету шириной 12–13 см и длиной 35 см. Однако следует иметь манжеты большего и меньшего размера, соответственно, для полных (окружность плеча >32 см) и худых рук
- Манжета должна находиться на уровне сердца независимо от положения пациента.
- При использовании аускультативного метода систолическое и диастолическое АД фиксируют в фазы I и V (исчезновение) тонов Короткова, соответственно.
- При первом визите следует измерить АД на обеих руках, чтобы выявить его возможную разницу. В этом случае ориентируются на более высокое значение АД.
- У пожилых людей, больных сахарным диабетом и пациентов с другими состояниями, которые могут сопровождаться ортостатической гипотонией, целесообразно измерить АД через 1 и 3 минуты после пребывания в положении стоя.
- Если АД измеряется обычным сфигмоманометром, измерьте частоту сердечных сокращений путем пальпации пульса (не менее 30 секунд) после повторного измерения АД в положении сидя.

АД – артериальное давление.

Таблица 6. Определение артериальной гипертензии по офисным и внеофисным значениями артериального давления

Категория	Систолическое АД (мм рт. ст.)		Диастолическое АД (мм рт. ст.)
Офисное АД	≥140	и/или	≥90
Амбулаторное АД			
Дневное (бодрствование)	≥135	и/или	≥85
Ночное (сон)	≥120	и/или	≥70
Суточное	≥130	и/или	≥80
Домашнее АД	≥135	и/или	≥85

АД – артериальное давление

парат, еды, отхода ко сну и пробуждения. В клинической практике измерения АД обычно осуществляются с интервалами 15 минут днем и с интервалами 30 минут ночью. Следует избегать слишком больших интервалов между измерениями, так как это уменьшает точность среднесуточных значений АД [69]. Рекомендуется проводить измерения в дневное и ночное время с одинаковой частотой, например, каждые 20 минут. Затем показатели загружаются в компьютер, после чего можно выполнить разные виды анализа. Должно быть правильно выполнено не менее 70% измерений АД и днем, и ночью, иначе мониторинг придется повторять. Что делать с измерениями-артефактами и крайними (выпадающими) значениями, остается предметом дискуссий. Однако если получено достаточное количество адекватных измерений, то их редактирование необязательно, и удалению подлежат только явно неверные показатели. Следует отметить, что неточные данные могут быть получены при выраженных нарушениях сердечного ритма [70].

3.1.2.1.2 Дневные, ночные и суточные показатели артериального давления

В дополнение к визуальному графическому изображению наиболее часто в клинической практике используются среднедневные, средненочные и среднесуточные значения АД. Среднедневные и средненочные показатели АД можно рассчитать по дневнику, с учетом времени пробуждения и отхода ко сну. Существует и другой подход – расчет за короткие фиксированные отрезки времени, из которых удаляют периоды, когда пациент вставал и ложился, которые у разных больных разные. Так, например, было показано, что средние значения АД с 10 ч. утра до 8 ч. вечера и с полуночи до 6 ч. утра хорошо коррелируют с реальными значениями АД во время бодрствования и сна [71]. Были предложения опираться и на другие короткие фиксированные промежутки времени, например, с 9 ч. утра до 9 ч. вечера и с 1 ч. ночи до 6 ч. утра. Если в дневное и ночное время используются разные интервалы, а также для поправки на пропущенные значения, то во избежание завышения среднесуточного значения АД рекомендуется взвешивать среднесуточное АД против интервалов между успешными измерениями или рассчитывать среднее из средних измерений за каждый час из 24 часов [72].

Соотношение ночного к дневному АД отражает соотношение между средненочным и среднедневным АД. В норме в ночные часы АД снижается («диппинг»). Хотя степень ночного снижения в общей популяции имеет нормальное распределение, в целом, снижение ночного АД более чем на 10% от дневных показателей (соотношение ночного к дневному АД менее 0,9) произвольно выбрано в качестве отрезной точки, которая относит пациентов к «дипперам». Недавно были предложены новые категории «диппинга»: ночное повышение АД (отношение $>1,0$); легкий «диппинг» (отношение от 0,9 до $<1,0$); просто «диппинг» (отношение от 0,8 до $<0,9$) и чрезвычайно выраженный «диппинг» (отношение $<0,8$). Следует помнить, что воспроизводимость типа «диппинга» невелика [73, 74]. Возможными причинами отсутствия ночного снижения АД являются нарушения сна, обструктивное апноэ сна, ожирение, большое потребление соли, зависимость пациентами, ортостатическая гипотония, вегетативная дисфункция, хроническая болезнь почек (ХБП), диабетическая нейропатия и старческий возраст.

3.1.2.1.3 Дополнительные методы анализа

По результатам СМАД можно рассчитать ряд дополнительных индексов [75–81]. К ним относятся: вариабельность АД [75], утренний пик АД [76, 77, 81], нагрузка давлением [78] и амбулаторный индекс жесткости артерий [79, 80]. Однако их дополнительное прогностическое значение пока неясно, поэтому к ним нужно относиться, как к экспериментальным, и не применять в клинической

практике. Некоторые из этих индексов подробно обсуждаются в документах о рекомендациях ESH [64, 65], включая информацию по применению компьютерных программ СМАД в клинической практике, необходимость стандартизованного клинического отчета, отчета-интерпретации, отчета о динамике для сравнения данных регистрации АД, полученных в разное время, и научно-исследовательского отчета, в котором указывается ряд дополнительных параметров типа вышеуказанных.

3.1.2.1.4 Прогностическая значимость амбулаторного АД

Несколько исследований показали, что амбулаторное АД лучше, чем офисное АД, коррелирует с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), увеличением толщины комплекса интима-медия сонной артерии и другими маркерами поражения органов-мишеней у больных АГ [82, 83]. Кроме того, неоднократно показано, что среднесуточное АД лучше коррелирует с заболеваемостью и смертностью, чем офисное АД [84–87]. Опубликованы исследования, в которых правильно измеренное офисное АД обладало такой же прогностической силой, как амбулаторное АД [87]. Однако данные опубликованных мета-анализов, обсервационных наблюдений и обобщенные данные отдельных исследований [88–90] показали, что амбулаторное АД в целом является более чувствительным, чем офисное, предиктором риска клинических сердечно-сосудистых исходов, таких как коронарная заболеваемость и смертность, частота инсульта и смертность от него. Преимущество амбулаторного измерения АД было показано в общей популяции, у лиц молодого и пожилого возраста, у женщин и мужчин, у леченых и не леченых больных АГ, у пациентов из группы высокого риска и у страдающих сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями [89–93]. В тех исследованиях, где в одной и той же статистической модели учитывали и дневное, и ночное АД, было установлено, что ночное АД – более сильный предиктор, чем дневное [90, 94]. Отношение ночного АД к дневному – значимый предиктор клинических сердечно-сосудистых исходов, однако оно дает немногим больше прогностической информации, чем среднесуточное АД [94, 95]. Что касается типа «диппинга», то наиболее подтвержденным следует считать тот факт, что у пациентов с меньшим снижением ночного АД частота сердечно-сосудистых событий выше, чем у больных с его более выраженным снижением [89, 91, 92, 95, 96]. Однако недостаточная воспроизводимость этого феномена ограничивает надежность результатов, подсчитанных по небольшим межгрупповым различиям в степени ночной гипотензии [89, 91, 92, 95]. У лиц с чрезвычайно выраженным «диппингом» может повышаться частота инсульта [97]. Однако данные по повышению сердечно-сосудистого риска у лиц с чрезвычайно выраженным «диппингом» непостоянны, поэтому клиническое значение этого феномена не определено [89, 95].

3.1.2.2 Домашнее мониторирование артериального давления

3.1.2.2.1 Методологические аспекты

Рабочая группа ESH по мониторингованию артериального давления разработала ряд рекомендаций по ДМАД [66, 67]. Обычно ДМАД подразумевает самостоятельное измерение АД больным, хотя некоторым пациентам может потребоваться помощь подготовленного медицинского работника. В настоящее время пользоваться приборами, которые надеваются пациенту на запястье, не рекомендуется. Однако их применение может быть оправдано у тучных лиц с очень большой окружностью плеча. В рамках диагностического обследования АД следует измерять ежедневно в течение минимум 3–4 дней, а лучше – на протяжении 7 дней подряд, по утрам и по вечерам. Измерение АД проводится в тихом помещении, в положении больного сидя, с опорой на спину и опорой для руки, после 5 минут пребывания в покое. Каждый раз сле-

дует выполнять два измерения с интервалом между ними в 1–2 минуты; сразу же после каждого измерения результаты вносятся в стандартный дневник. Однако значения АД, записанным пациентом, не всегда можно верить; в этом плане целесообразно сохранять их в памяти прибора для измерения АД. Домашнее АД – это среднее этих результатов, за исключением первого дня мониторингования. Еще более полезным могут стать телемониторинг и приложения для ДМАД к смартфонам [98, 99]. Интерпретация полученных результатов всегда должна осуществляться под тесным руководством врача.

По сравнению с офисным АД, ДМАД дает множество значений за несколько дней или даже за более продолжительное время, причем эти значения получены в привычной для пациента обстановке. По сравнению со СМАД, ДМАД предоставляет данные за длительное время, позволяет оценить вариабельность АД в разные дни, более дешево [100], более доступно и его легче повторить. Однако, в отличие от СМАД, оно не дает информации об АД во время обычной повседневной активности и во время сна, а также не позволяет количественно оценить вариабельность АД за короткие промежутки времени [101].

3.1.2.2 Прогностическая значимость домашнего АД

Домашнее АД сильнее коррелирует с вызванным АД поражением органов мишеней, в частности, с ГЛЖ, чем офисное АД [82, 83]. Последние мета-анализы небольшого числа проспективных исследований, проведенных в общей популяции, в первичном звене медицинской помощи и у больных АГ, свидетельствуют о том, что домашнее АД гораздо лучше помогает прогнозировать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, чем офисное АД [102, 103]. Исследования, в которых выполнялось и СМАД, и ДМАД, показывают, что домашнее АД как минимум столь же хорошо коррелирует с поражением органов-мишеней, как амбулаторное АД [82,83], и что прогностическая значимость домашнего АД сходна с таковой амбулаторного АД после внесения поправки на пол и возраст [104, 105].

3.1.3 Изолированная офисная гипертензия (или «гипертензия белого халата») и маскированная гипертензия (или изолированная амбулаторная гипертензия)

Офисное АД обычно бывает выше, чем АД, измеренное вне лечебного учреждения, что связано с определенной настороженностью больного, тревогой или условнорефлекторной реакцией на необычную ситуацию [106]; может играть роль и феномен «регрессии к среднему». Хотя на офисные и внеофисные результаты измерения АД может влиять несколько факторов [107], обычно различия между двумя видами измерений называют (хотя иногда и несколько неверно) «эффектом белого халата» [107, 108]. Термины «изолированная гипертензия белого халата», или «изолированная офисная АГ», или «изолированная клиническая АГ» относятся к состоянию, при котором при повторных посещениях лечебного учреждения АД оказывается повышенным, а вне его, при СМАД или ДМАД, – нормальным. И наоборот, АД может быть нормальным в офисе и патологически повышенным вне лечебного учреждения – это называется «маскированной» или «изолированной амбулаторной гипертензией». Термины «истинная» или «стойкая» нормотония и «стойкая гипертензия» используются в тех случаях, когда при обоих видах измерения показатели АД получаются, соответственно, нормальными или патологическими. В то время как отрезными значениями для офисного АД считаются общепринятые 140/90 мм рт. ст., в большинстве исследований при «гипертензии белого халата» и «маскированной гипертензии» использовался критерий 135/85 мм рт. ст. для внеофисного дневного и домашнего АД и 130/80 мм рт. ст. – для суточного АД. Примечательно, что определения «гипертензии белого халата» или «маскированной ги-

пертензии», диагностированных методом СМАД или ДМАД, совпадают не полностью [101]. Рекомендуется оставлять термины «гипертензия белого халата» и «маскированная гипертензия» в резерве для использования у не леченых пациентов.

3.1.3.1 «Гипертензия белого халата»

По данным четырех популяционных исследований, суммарная распространенность «гипертензии белого халата» в среднем достигает 13% (диапазон 9–16%), а ее максимальная распространенность в этих работах – 32% (диапазон 25–46%) от всех больных АГ [109]. Распространенность «гипертензии белого халата» увеличивается с возрастом, она чаще отмечается у женщин и у некурящих лиц. Ее распространенность ниже при наличии поражения органов-мишеней или в тех случаях, когда проводится повторное измерение офисного АД, а также, если АД измеряет медицинская сестра или другой медицинский персонал [110, 111]. Кроме того, распространенность связана и с уровнем офисного АД; например, при АГ 1 степени процент «гипертензии белого халата» достигает 55%, а при АГ 3 степени – только 10% [110]. Поражение органов-мишеней при «гипертензии белого халата» встречается реже, чем при стойкой АГ; проспективные исследования показали, что это верно и для сердечно-сосудистых событий [105, 109, 112, 113]. Можно ли отнести лиц с «гипертензией белого халата» к истинным нормотоникам – вопрос, который все еще остается предметом дебатов. В некоторых исследованиях было установлено, что отдаленный сердечно-сосудистый риск при этом состоянии находится в промежуточном положении между риском, свойственным стойкой АГ и истинной нормотонией [105]. В то же время, в мета-анализах, в которые были внесены поправки на пол, возраст и другие вмешивающиеся факторы, сердечно-сосудистый риск существенно не отличался от такового при истинной нормотонии [109, 112, 113]. Поскольку пациенты с «гипертензией белого халата» часто получают терапию, то существует вероятность, что снижение клинического АД ведет к уменьшению частоты сердечно-сосудистых событий [112]. Кроме того, по сравнению с истинными нормотониками, у пациентов с «гипертензией белого халата» (1) внеофисные значения АД выше [105, 109], (2) чаще обнаруживается бессимптомное поражение органов-мишеней, например, ГЛЖ [114] и (3) у них чаще имеются метаболические факторы риска и отдаленный риск развития диабета и прогрессирования к стойкой АГ [115, 116]. Рекомендуется подтверждать диагноз «гипертензии белого халата» не позднее, чем через 3–6 месяцев и тщательно обследовать и наблюдать этих пациентов, включая повторные внеофисные измерения АД (см. раздел 6.1).

3.1.3.2 Маскированная гипертензия

В популяционных исследованиях распространенность маскированной АГ достигает в среднем 13% (диапазон 10–17%) [109]. К более высоким значениям внеофисного АД, по сравнению с офисным, может привести ряд факторов, таких как молодой возраст, мужской пол, курение, употребление алкоголя, физическая активность, гипертензия, вызванная физическими нагрузками, тревога, стресс на работе, ожирение, диабет, ХБП и отягощенный по АГ семейный анамнез. Распространенность этого состояния выше, если офисное АД находится в высоком нормальном диапазоне [117]. Маскированная АГ часто ассоциирована с другими факторами риска, бессимптомным поражением органов-мишеней, повышенным риском развития диабета и стойкой АГ [114–119]. Мета-анализы проспективных исследований показывают, что сердечно-сосудистая заболеваемость при маскированной АГ примерно в два раза выше, чем при истинной нормотонии, уравниваясь с таковой при стойкой АГ [109, 112, 117]. Это может отчасти объясняться тем, что маскированная АГ зачастую остается не диагностированной и не лечится.

У больных диабетом маскированная АГ сопровождается повышением риска нефропатии, особенно при повышении АД преимущественно в ночное время [120, 121].

3.1.4 Клинические показания к амбулаторному измерению артериального давления

В настоящее время общепризнано, что внеофисное АД – это важное дополнение к стандартному офисному измерению, но последнее остается «золотым стандартом» скрининга, диагностики и лечения АГ. Однако проверенное временем значение офисного АД нужно сопоставлять с его существенными ограничениями. Это привело к тому, что все чаще измерение внеофисного АД считается важным в процессе лечения АГ. Хотя между СМАД и ДМАД есть важные различия, выбор между этими двумя методами, в первую очередь, будет зависеть от их доступности, простоты исполнения, стоимости и, в ряде случаев, предпочтений пациента. Для первоначального обследования больного в условиях первичной медицинской помощи, возможно, лучше подходит ДМАД, а в условиях специализированной помощи – СМАД. Однако если ДМАД дает пограничные или патологические результаты, то их рекомендуется подтверждать с помощью СМАД [122], которое сейчас считается референсным методом внеофисного измерения АД с дополнительным преимуществом – оценкой АД в ночное время. Кроме того, большинство больных, если не все, должны быть хорошо знакомы с самостоятельным измерением АД. Это необходимо для оптимизации динамического наблюдения, для которого ДМАД подходит лучше, чем СМАД. Однако иногда самостоятельное ДМАД невыполнимо из-за когнитивных нарушений или физических ограничений, либо оно может быть противопоказано в связи с наличием у больного тревоги или навязчивостей; в таких случаях предпочтительно СМАД. Состояния, которые считаются клиническими показаниями к внеофисному измерению АД в целях диагностики, перечислены в таблице 7.

3.1.5 Артериальное давление во время физической нагрузки и лабораторного стресса

При динамической и статической физической нагрузке АД повышается, причем систолическое – сильнее, чем диастолическое [123]. В пробах с физической нагрузкой обычно используют динамический вид нагрузок – либо на велоэргометре, либо на беговой дорожке (тредмиле). Примечательно, что неинвазивными методами можно надежно измерить только САД. В настоящее время согласия по вопросу о нормальной реакции АД на динамическую физическую нагрузку нет. В ряде исследований за «гипертонию физической нагрузки» принимали значения САД выше >210 мм рт. ст. у мужчин и выше >190 мм рт. ст. у женщин, однако использовались также и другие определения избыточного ответа АД на физическую нагрузку [124, 125]. Повышение САД в ходе фиксированной субмаксимальной нагрузки коррелирует с уровнем АД до нагрузки, возрастом, артериальной жесткостью и абдоминальным ожирением. У женщин оно выражено несколько сильнее, чем у мужчин, а у тренированных лиц – меньше, чем у не тренированных [123–127]. Большинство исследований (но не все) показали, что избыточное повышение АД во время физической нагрузки является предиктором развития АГ у нормотоников, независимо от значения АД в покое [123, 124, 128]. Однако проводить пробы с физической нагрузкой для прогнозирования будущего развития АГ не рекомендуется в связи с рядом ограничений, таких как отсутствие стандартизации методики и определений. Существуют разногласия и в отношении связи повышения АД при нагрузке с поражением органов-мишеней, таким как ГЛЖ, после поправки на АД в покое и другие кофакторы, причем как у нормотоников, так и у гипертоников [123, 124]. Нет единообразия и в результатах изучения прогностической значимости АД при физической нагрузке [125]. Это может быть обусловлено

Таблица 7. Клинические показания к внеофисному измерению артериального давления в диагностических целях

Клинические показания к ДМАД или СМАД

- Подозрение на «гипертонию белого халата»

АГ 1 степени в офисе

Высокое офисное АД у лиц без бессимптомного поражения органов-мишеней и у лиц с низким общим сердечно-сосудистым риском

- Подозрение на маскированную АГ

Высокое нормальное АД в офисе

Нормальное офисное АД у лиц с бессимптомным поражением органов-мишеней и у лиц с высоким общим сердечно-сосудистым риском

- Выявление «эффекта белого халата» у больных АГ
- Значительные колебания офисного АД в ходе одного или разных посещений врача
- Вегетативная, ортостатическая, постпрандиальная, лекарственная гипотония; гипотония во время дневного сна
- Повышение офисного АД или подозрение на преэклампсию у беременных

- Выявление истинной и ложной резистентной АГ

Специфические показания к СМАД

- Выраженные расхождения между офисным и домашним АД

- Оценка «диппинга»

- Подозрение на ночную АГ или отсутствие ночного снижения АД, например, у больных с апноэ сна, ХБП или диабетом

- Оценка вариабельности АД

СМАД – суточное амбулаторное мониторирование артериального давления, АД – артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек, ДМАД – домашнее мониторирование артериального давления.

тем, что во время динамической нагрузки два гемодинамических компонента АД изменяются в противоположных направлениях: системное сосудистое сопротивление уменьшается, а сердечный выброс возрастает. Вероятно, что решающим прогностическим фактором является невыявленное снижение системного сосудистого сопротивления во время нагрузки, отражающее структурные и патофизиологические изменения артерий и артериол [123, 129]. Приведет ли нарушение дилатации артерий к избыточному повышению АД или нет, может зависеть от «сердечного возраста», как минимум, отчасти. У нормотоников и пациентов с мягкой АГ, характеризующихся адекватным повышением сердечного выброса, избыточная реакция АД служит предиктором худших отдаленных исходов [125, 130]. Если АД в покое нормальное, то гипертония, вызванная физическими нагрузками, может рассматриваться как показание к СМАД, так как она ассоциирована с наличием маскированной АГ [131]. С другой стороны, если АГ сопутствует нарушение сердечной функции и недостаточное увеличение сердечного выброса при физической нагрузке, то прогностическое значение АД во время физической нагрузки может пропадать [129]. Наконец, более высокое АД при физической нагрузке может сопровождаться даже лучшим прогнозом, например, как это имеет место у лиц в возрасте 75 лет [132], у пациентов с подозрением на заболевания сердца [133] или с сердечной недостаточностью [134], у которых более высокое АД при нагрузке говорит об относительно сохранной систолической функции сердца [125]. В заключение следует отметить, что совокупность имеющихся данных ставит под вопрос клиническую целесообразность измерения АД в пробах с физической нагрузкой в диагностических и прогностических целях у больных АГ. Однако пробы с физической нагрузкой мо-

гут быть полезными в качестве общих прогностических индикаторов, при этом переносимость физической нагрузки и данные электрокардиографии (ЭКГ), а также аномальная реакция АД могут продиктовать необходимость проведения СМАД.

Для создания ситуации психического стресса в эксперименте и изучения реакции на него АД использовался ряд задач – математических, технических или логических [123]. Однако эти лабораторные стресс-тесты в целом не отражают стрессы повседневной жизни, они не проходили надлежащей стандартизации, недостаточно воспроизводимы, а корреляции реакции АД с различными стрессорами носят ограниченный характер. Кроме того, результаты изучения независимой связи между реакцией АД на психические стрессоры и будущим развитием АГ противоречивы. Если такая связь и обнаруживалась, то процент вариации, который она объясняла в дополнение к другим факторам, обычно был небольшим [123, 135]. В недавно опубликованном мета-анализе было высказано предположение, что более выраженная реакция на острый психический стресс неблагоприятно влияет на будущий сердечно-сосудистый риск – комбинацию из повышенного АД, гипертонии, массы левого желудочка (МЛЖ), субклинического атеросклероза и клинических сердечно-сосудистых событий [136]. Все эти результаты, вместе взятые, говорят о том, что измерение АД в ходе экспериментального психического стресса в настоящее время клинически нецелесообразно.

3.1.6 Центральное артериальное давление

Измерение центрального АД у больных АГ вызывает все больший интерес в связи с тем, что оно может иметь иное значение для прогнозирования сердечно-сосудистых событий и по-другому реагирует на антигипертензивные препараты, чем АД, измеренное на руке. Форма волны артериального давления складывается из давления приходящей волны, создаваемой сокращением желудочков, и отраженной волны [137]. Ее следует анализировать на центральном уровне, т.е., в восходящей аорте, так как она отражает истинную нагрузку, приходящуюся на сердце, головной мозг, почки и крупные артерии. Феномен отраженной волны можно количественно оценить с помощью индекса усиления, который рассчитывается как разница между первым и вторым систолическими пиками, выраженная в процентах к пульсовому давлению, лучше с поправкой на частоту сердечных сокращений. Из-за различного наложения приходящей и отраженной волн давления в артериальном русле систолическое и пульсовое давление в аорте может отличаться от измеренного стандартным способом давления в плечевой артерии. В последние годы было разработано несколько методов измерения центрального систолического или пульсового давления по волне давления в плечевой артерии, включая метод аппланационной тонометрии и трансферной функции. Эти методы были критически проанализированы в согласительном экспертном документе [138].

Эпидемиологические исследования начала 2000-х гг. показали, что индекс центрального усиления и пульсовое давление, непосредственно измеренные путем тонометрии на сонной артерии, являются независимыми предикторами общей и сердечно-сосудистой смертности у больных с ТСБП [139]. Недавно опубликованный мета-анализ подтвердил эти результаты для нескольких популяций больных [140]. Однако в большинстве исследований добавленная прогностическая ценность центрального АД, по сравнению с АД в плечевой артерии, оказалась либо пограничной, либо статистически незначимой [140].

Таким образом, в текущих рекомендациях, как и в предыдущих [2, 141], считается, что, хотя измерение центрального АД и индекса усиления представляет большой интерес для развития механистических методов анализа в патофизиологии, фармакологии и терапии, прежде чем

рекомендовать их рутинное клиническое применение, требуется дополнительное изучение. Единственным исключением может быть изолированная систолическая АГ у молодых: у некоторых из таких пациентов повышение САД на уровне плечевой артерии может быть обусловлено большим усилением волны центрального давления, в то время как само центральное АД нормальное [142].

Таблица 8. Сбор индивидуального и семейного медицинского анамнеза

1. Длительность и прежние значения повышенного АД, включая домашние

2. Вторичная гипертония

а) семейный анамнез ХБП (поликистоз почек)

б) наличие в анамнезе болезней почек, инфекций мочевых путей, гематурии, злоупотребления обезболивающими (паренхиматозные заболевания почек)

в) прием лекарств, таких как пероральные контрацептивы, солодка, карбеноксолоны, сосудосуживающие капли в нос, кокаин, амфетамины, глюко- и минералокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства, эритропоэтин, циклоспорин

г) повторные эпизоды потливости, головной боли, тревоги, сердцебиения (феохромочитома)

д) периодическая мышечная слабость и судороги (гиперальдостеронизм)

е) симптомы, позволяющие предполагать заболевания щитовидной железы

3. Факторы риска

а) семейный и личный анамнез АГ и сердечно-сосудистых заболеваний

б) семейный и личный анамнез дислипидемии

в) семейный и личный анамнез сахарного диабета (препараты, показатели гликемии, полиурия)

г) курение

д) особенности питания

е) динамика массы тела, ожирение

ж) уровень физической активности

з) храп, апноэ во сне (сбор информации также от партнера)

и) низкая масса тела при рождении

4. Анамнез и симптомы поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых заболеваний

а) головной мозг и зрение: головная боль, головокружение, нарушение зрения, ТИА, чувствительные или двигательные нарушения, инсульт, реваскуляризация сонной артерии

б) сердце: боль в груди, одышка, отек лодыжек, инфаркт миокарда, реваскуляризация, обмороки, сердцебиения в анамнезе, аритмии, особенно фибрилляция предсердий

в) почки: жажда, полиурия, никтурия, гематурия

г) периферические артерии: холодные конечности, перемежающаяся хромота, расстояние безболезненной ходьбы, периферическая реваскуляризация

д) храп, хронические заболевания легких, апноэ сна

е) когнитивная дисфункция

5. Лечение АГ

а) текущая антигипертензивная терапия

б) предшествующая антигипертензивная терапия

в) данные о приверженности или недостаточной приверженности к лечению

г) эффективность и побочные эффекты препаратов.

АД – артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Таблица 9. Физикальное обследование на предмет вторичной АГ, поражения органов-мишеней и ожирения

Симптомы, позволяющие предполагать вторичную АГ
• Признаки синдрома Кушинга
• Кожные проявления нейрофиброматоза (феохромоцитомы)
• Увеличение почек при пальпации (поликистоз)
• Наличие шумов в проекции почечных артерий (реноваскулярная гипертензия)
• Шумы в сердце и в грудной клетке (коарктация и другие заболевания аорты, поражение артерий верхних конечностей)
• Ослабление и замедление пульсации на бедренной артерии, снижения АД в бедренной артерии, в сравнении с АД, одновременно измеренным на плечевой артерии (коарктация и другие заболевания аорты, поражение артерий нижних конечностей)
• Разница АД на правой и левой руке (коарктация аорты, стеноз подключичной артерии)
Признаки поражения органов-мишеней
• Головной мозг: двигательные или чувствительные нарушения
• Сетчатка: изменения на глазном дне
• Сердце: частота сердечных сокращений, наличие III или IV тона, шумы, нарушения ритма, локализация верхушечного толчка, хрипы в легких, периферические отеки
• Периферические артерии: отсутствие, ослабление или асимметрия пульса, холодные конечности, ишемические язвы на коже
• Сонные артерии: систолический шум
Признаки ожирения
• Масса тела и рост
• Расчет ИМТ: масса тела/рост ² (кг/м ²)
• Окружность талии, измеренная в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и верхним краем подвздошной кости
АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела.

3.2 Медицинский анамнез

При сборе медицинского анамнеза следует установить время постановки первого диагноза АГ, значения АД в прошлом и в настоящее время и оценить предыдущую антигипертензивную терапию. Особое внимание следует уделять указаниям на вторичные причины АГ. Женщин следует опросить о наличии гипертензии во время беременности. АГ сопровождается повышенным риском почечных и сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, сердечная недостаточность, инсульт, периферическое поражение артерий, сердечно-сосудистая смерть), даже при наличии сопутствующих заболеваний. Вот почему у всех больных нужно тщательно собирать анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, оценивать общий сердечно-сосудистый риск, включая такие сопутствующие заболевания как диабет, клинически манифестную сердечную недостаточность или указания на нее в анамнезе, ИБС, периферическое поражение артерий, клапанные пороки сердца, сердечбиения, синкопальные состояния, неврологические нарушения, особенно инсульт и транзиторные ишемические атаки (ТИА). При сборе анамнеза ХБП нужно установить характер и длительность заболевания почек. Необходимо установить факт злоупотребления никотином и признаки дислипидемии. Семейный анамнез ранней АГ и/или ранних сердечно-сосудистых заболеваний – важный первый признак семейной (генетической) предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, который может говорить о целесообразности выполнения генетических анализов по клиническим показаниям. Подробности сбора семейного и медицинского анамнеза представлены в таблице 8.

3.3 Физикальное обследование

Цель физикального обследования – поставить или подтвердить диагноз АГ, измерить АД в настоящее время, провести скрининг на вторичные причины АГ и уточнить общий сердечно-сосудистый риск. АД следует измерять в соответствии с указаниями раздела 3.1.1, и повторить измерение для подтверждения диагноза АГ. Хотя бы однократно АД нужно измерить на обеих руках. Разница результатов измерения САД на двух руках >20 мм рт.ст. и/или ДАД >10 мм рт.ст. (если она подтвердится) должна быть основанием для дальнейшего поиска сосудистых аномалий. Всем больным следует выполнить аускультацию сонных артерий, сердца и почечных артерий. При наличии шумов необходимо дополнительное обследование (ультразвуковое исследование сонных артерий, эхокардиография, ультразвуковое исследование почечных сосудов, в зависимости от локализации шума). В положении стоя следует измерить окружность талии, массу тела и рост и рассчитать ИМТ. Пальпация пульса и аускультация сердца может выявить аритмии. У всех больных следует измерить частоту сердечных сокращений в покое. Наличие тахикардии указывает на повышенный риск заболевания сердца. Неритмичный пульс должен вызвать подозрение на фибрилляцию предсердий, включая бессимптомную фибрилляцию предсердий. Детали физикального обследования обобщены в таблице 9.

3.4 Краткий обзор рекомендаций по измерению артериального давления, сбору анамнеза и физикальному обследованию

3.5 Лабораторное и инструментальное обследование

Лабораторное и инструментальное обследование направлено на получение данных о наличии дополнительных факторов риска, вторичной АГ и поражения органов-мишеней. Исследования должны проводиться в порядке от самых простых к самым сложным. Подробности лабораторных исследований представлены в таблице 10.

3.6 Генетические исследования

У больных АГ часто имеется отягощенный по гипертензии семейный анамнез [143, 144]. Наследуемость АГ в большинстве исследований колебалась от 35% до 50% [145]. Подтверждено и наследование особенностей амбулаторного АД [146]. Описано несколько редких моногенных форм АГ, например, гиперальдостеронизм, отвечающий на терапию глюкокортикоидами, синдром Лидлла и другие, при которых патогенез гипертензии полностью связан с мутацией одного гена и определяет выбор наилучшего метода лечения [147]. Эссенциальная АГ – крайне неоднородное состояние с многофакторной этиологией. Несколько исследований по изучению всего генома и их мета-анализы указывают на существование, в общей сложности, 29 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с систолическим и/диастолическим АД [148]. Эти данные, возможно, внесут полезный вклад в расчет баллов сердечно-сосудистого риска.

3.7 Выявление бессимптомного поражения органов-мишеней

В связи с важностью бессимптомного поражения органов-мишеней как промежуточного этапа сердечно-сосудистого континуума и детерминанты общего сердечно-сосудистого риска, необходимо тщательно выявлять признаки поражения органов, используя, по показаниям, соответствующие методики (таблица 10). Следует отметить, что в настоящее время накоплено очень много доказательств важнейшей роли бессимптомного поражения органов-мишеней в определении сердечно-сосудистого риска у лиц с повышенным АД и без него. Серьезным аргументом за целесообразность выявления поражения органов-мишеней в повседневной клинической практике

является тот факт, что любой из четырех маркеров органического поражения (микроальбуминурия, повышение скорости пульсовой волны [СПВ], ГЛЖ и бляшки в сонных артериях) являются независимыми от стратификации по SCORE предикторами сердечно-сосудистой смертности [51–53], хотя желательно иметь больше данных крупных исследований на разных группах больных. Целесообразно также отметить, что риск возрастает с увеличением числа пораженных органов [51].

3.7.1 Сердце

3.7.1.1 Электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях должна быть частью рутинного обследования всех больных АГ. Ее чувствительность в плане выявления ГЛЖ невелика. Тем не менее, в обсервационных и клинических исследова-

ниях было показано, что ГЛЖ, установленная по индексу Соколова-Лайона ($SV1 + RV5 > 3.5$ мВ), модифицированному индексу Соколова-Лайона (самый большой зубец $S +$ самый большой зубец $R > 3.5$ мВ), $RaVL > 1.1$ мВ или индексу Корнелла (произведение амплитуды и длительности комплекса $QRS > 244$ мВ i мсек), является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [149]. В соответствии с этим, регистрация ЭКГ имеет значение, как минимум, у пациентов старше 55 лет [150, 151]. Кроме того, с помощью ЭКГ можно выявить пациентов с признаками перегрузки левого желудочка, что означает более выраженный риск [149, 150, 152], с ишемией, нарушениями проводимости, дилатацией левого предсердия и аритмиями, включая фибрилляцию предсердий. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру показано при подозрении на аритмии и возможные эпизоды ишемии миокарда. Фибрилляция предсердий – очень частая и широко распространенная причина сердечно-сосудистых осложнений [153, 154], особенно инсульта, у больных АГ [153]. Раннее выявление фибрилляции предсер-

Лечение гипертонии, анамнез и физикальное обследование			
Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Для подтверждения диагноза, выявления причин вторичной гипертонии, сердечно-сосудистых факторов риска, поражения органов-мишеней и других сердечно-сосудистых заболеваний у всех больных АГ рекомендуется собрать всесторонний медицинский анамнез и провести физикальное обследование	I	C	-
Для оценки семейной предрасположенности к АГ и сердечно-сосудистым заболеваниям рекомендуется собрать семейный анамнез	I	B	143, 144
Для скрининга и диагностики АГ рекомендуется офисное измерение АД	I	B	3
Диагноз АГ рекомендуется ставить по результатам не менее чем двукратного измерения АД (за один визит) в ходе не менее чем двух визитов	I	C	-
У всех больных АГ рекомендуется пальпировать пульс в покое для измерения частоты сердечных сокращений и выявления аритмий, особенно фибрилляции предсердий	I	B	62, 63
Внеофисное измерение АД целесообразно выполнять для подтверждения диагноза АГ, установления типа АГ, выявления эпизодов гипотонии и максимально точного прогнозирования сердечно-сосудистого риска	Ia	B	89, 90, 103, 105, 109, 113, 117
Для внеофисного измерения АД можно использовать СМАД или ДМАД, в зависимости от показания, доступности, простоты, стоимости и, при необходимости, предпочтений пациента			
СМАД – суточное амбулаторное мониторирование АД; АД – артериальное давление, ДМАД – домашнее мониторирование АД. ^a Класс рекомендации; ^b Уровень доказательности; ^c Ссылки, подтверждающие уровень доказательности.			

Таблица 10. Лабораторные и инструментальные методы обследования

Рутинные тесты
• Гемоглобин и/или гематокрит
• Глюкозы плазмы натощак
• Общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности в сыворотке
• Триглицериды сыворотки натощак
• Калий и натрий сыворотки
• Мочевая кислота сыворотки
• Креатинин сыворотки (с расчетом СКФ)
• Анализ мочи с микроскопией осадка, белок в моче по тест-полоске, анализ на микроальбуминурию
• ЭКГ в 12 отведениях
Дополнительные методы обследования, с учетом анамнеза, данных физикального обследования и результатов рутинных лабораторных анализов
• Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), если глюкоза плазмы натощак > 5.6 ммоль/л (102 мг/дл) или если ранее был поставлен диагноз диабета
• Количественная оценка протеинурии (при положительном результате на белок по тест-полоске); калий и натрий в моче и их соотношение
• Домашнее и суточное амбулаторное мониторирование АД
• Эхокардиография
• Холтеровское ЭКГ-мониторирование (в случае аритмий)
• Ультразвуковое исследование сонных артерий
• Ультразвуковое исследование периферических артерий/брюшной полости
• Измерение скорости пульсовой волны
• Лодыжечно-плечевой индекс
• Фундоскопия
Расширенное обследование (обычно проводится соответствующими специалистами)
• Углубленный поиск признаков поражения головного мозга, сердца, почек и сосудов, обязателен при резистентной и осложненной АГ
• Поиск причин вторичной АГ, если на то указывают данные анамнеза, физикального обследования или рутинные и дополнительные методы исследования
АД – артериальное давление, ЭКГ – электрокардиограмма, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

дий могло бы способствовать профилактике инсультов за счет назначения, по показаниям, соответствующей антикоагулянтной терапии.

3.7.1.2 Эхокардиография

Хотя эхокардиография и не лишена определенных технических ограничений, она более чувствительна, чем ЭКГ, в диагностике ГЛЖ и помогает уточнить сердечно-сосудистый и почечный риск [155–157]. Следовательно, эхокардиография позволяет точнее стратифицировать общий риск и выбрать схему лечения [158]. Адекватное исследование левого желудочка у больных АГ включает измерение толщины задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, конечного диастолического размера левого желудочка. Определение индекса массы левого желудочка (МЛЖ) с поправкой на размеры тела позволяет выявить ГЛЖ, а расчет относительной толщины стенки или соотношения толщины стенки к радиусу ($2 \times$ толщина задней стенки/конечный диастолический размер) характеризует геометрию желудочка (концентрическая или эксцентрическая гипертрофия). В настоящее время МЛЖ рассчитывают по формуле Американского эхокардиографического общества [159]. Хотя связь между МЛЖ и сердечно-сосудистым риском непрерывна, общепринятыми критериями диагностики явной ГЛЖ являются значения индекса массы более 95 г/м^2 у женщин и 115 г/м^2 (ППТ) у мужчин [159]. У лиц с ожирением и избыточной массой тела, для соотношения МЛЖ с размерами тела и во избежание гиподиагностики ГЛЖ [159], при расчете МЛЖ используется поправка на рост, возведенный в степень 1.7 или 2.7 [160, 161]. Недавно было показано, что оптимальным является аллометрический коэффициент поправки на рост в степени 1.7 ($\text{г/м}^{1.7}$) и что у мужчин и женщин следует использовать разные отрезные точки [160]. Соотнесение МЛЖ с ростом в степени 2.7 может вести к гипердиагностике ГЛЖ у лиц маленького роста и к гиподиагностике – у высоких людей [160]. Повышенную частоту сердечно-сосудистых заболеваний можно прогнозировать при концентрической гипертрофии левого желудочка (отношение толщины стенки к радиусу левого желудочка $\geq 0,42$ при наличии увеличенной МЛЖ), при эксцентрической гипертрофии (увеличение массы миокарда при отношении толщины стенки к радиусу $< 0,42$) и концентрическом ремоделировании (отношение толщины стенки к радиусу $\geq 0,42$ при нормальной МЛЖ). Однако самым сильным предиктором повышенного риска является концентрическая ГЛЖ [162–164].

АГ сопровождается нарушением процессов расслабления и наполнения левого желудочка, что обычно обозначают как «диастолическая дисфункция». Вызванная АГ диастолическая дисфункция ассоциирована с концентрической гипертрофией и сама по себе может индуцировать появление симптомов и признаков сердечной недостаточности, даже при все еще нормальной фракции выброса (ФВ) (сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса) [165]. Характеристики трансмитрального кровотока, определенного с помощью доплерографии, помогают количественно оценить нарушение наполнения и предсказать последующее развитие сердечной недостаточности и общую смертность [166, 167], однако этого недостаточно для полной стратификации клинического состояния и прогноза АГ [166, 167]. Согласно последним рекомендациям по эхокардиографии [168], ее следует сочетать с пульсовой тканевой доплерографией митрального отверстия. Для гипертонического поражения сердца типично снижение ранней скорости диастолического наполнения (e'), определенной методом тканевой доплерографии. Зачастую септальная e' снижена в большей степени, чем латеральная e' . Диагностика и определение выраженности диастолической дисфункции основаны на показателе e' (среднее из показателей в септальной и латеральной части митрального от-

Таблица 11. Отрезные значения параметров, используемых для оценки ремоделирования левого желудочка и диастолической функции у больных АГ. По Lang et al. [159] и Nagueh et al. [168]

Показатель	Отклонение от нормы
Индекс массы левого желудочка (г/м^2)	>95 (женщины) >115 (мужчины)
Относительная толщина стенки	$>0,42$
Диастолическая функция:	
Септальная скорость e' (см/сек)	<8
Латеральная скорость e' (см/сек)	<10
Объемный индекс левого предсердия (мл/м^2)	≥ 34
Давление наполнения левого желудочка:	
Среднее отношение E/e'	≥ 13

верстия) и дополнительных измерениях, включая отношение трансмитрального E к e' (соотношение E/e') и размер левого предсердия [168]. В одном из крупных эпидемиологических исследований это отношение было важным предиктором [169]. Показатели скорости e' и отношения E/e' в высшей степени зависят от возраста и не сколько в меньшей степени – от пола [170]. По отношению E/e' можно выявить увеличение давления заполнения левого желудочка. Прогностическое значение скорости e' у больных АГ общепризнано [171], а значение отношения E/e' выше >13 [168] ассоциировано у больных АГ с повышением сердечного риска, независимо от МЛЖ и относительной толщины стенки ЛЖ [171]. Выявление дилатации левого предсердия может предоставить дополнительную информацию и является необходимой предпосылкой для диагностики диастолической дисфункции. Размер левого предсердия лучше всего оценивать по его индексированному объему, или иОЛП [159]. Показано, что иОЛП $>34 \text{ мл/м}^2$ является независимым предиктором смерти, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и ишемического инсульта [172].

Диапазоны нормальных значений и критерии диагностики гипертонического поражения сердца по эхокардиографическим показателям представлены в таблице 11. Чаще всего для оценки ГЛЖ при АГ используется расчет частного от деления МЛЖ на площадь поверхности тела (ППТ), что практически позволяет устранить влияние размеров тела и ожирения на МЛЖ. Несмотря на то, что эти показатели в основном были получены в контрольных популяциях при очевидной возможности систематической ошибки, эти параметры рекомендованы Американским обществом эхокардиографии и Европейской ассоциацией эхокардиографии и применяются в большинстве учреждений, где проводится эхокардиография. Вскоре появятся данные, полученные на больших общих популяциях и в различных этнических группах.

Для оценки субклинической систолической дисфункции методом мозаичной эхокардиографии можно количественно оценить функцию продольного сокращения (продольное напряжение), что помогает выявить субклиническую систолическую дисфункцию у впервые выявленных больных АГ без ГЛЖ [173, 174]. Однако оценка систолической функции левого желудочка при гипертонической кардиопатии не дает дополнительной прогностической информации, по сравнению с расчетом индекса МЛЖ, по крайней мере, при нормальной фракции выброса.

В клинической практике эхокардиографию целесообразно проводить больным АГ в разных клинических ситуациях и с различными целями. У больных АГ со средним общим сердечно-сосудистым риском она помогает точнее оценить риск благодаря обнаружению ГЛЖ, которая не выявляется на ЭКГ. У больных АГ с ЭКГ признаками ГЛЖ она дает более точную количественную оценку ги-

пертрофии и определяет ее геометрический тип и риск. У больных АГ с кардиальными симптомами она помогает выявить основное заболевание. Очевидно, что эхокардиография, включая оценку восходящего отдела аорты и сосудистый скрининг, может иметь существенное диагностическое значение у большинства больных АГ. В идеале ее нужно рекомендовать для начального обследования всех больных АГ. Однако более широкое или более узкое применение данного метода будет зависеть от его доступности и стоимости.

3.7.1.3 Магнитнорезонансная томография сердца

Магнитнорезонансная томография (МРТ) сердца может рассматриваться как метод оценки размера и массы левого желудочка в тех случаях, когда эхокардиография технически невыполнима, а также если визуализация с отсроченным усилением даст информацию, имеющую значение для выбора лечения [175, 176].

3.7.1.4 Ишемия миокарда

Для диагностики ишемии миокарда у больных АГ с ГЛЖ в резерве есть специальные процедуры [177]. Эта диагностика особенно трудна, так как АГ уменьшает специфичность стресс-эхокардиографии и перфузионной сцинтиграфии [178]. Если результаты пробы с физической нагрузкой демонстрируют нормальную переносимость аэробной нагрузки без существенных изменений ЭКГ, то это имеет достаточную отрицательную прогностическую ценность у больных без выраженных симптомов, характерных для ИБС с окклюзией. Если результаты ЭКГ с физической нагрузкой положительны или не могут быть интерпретированы (неоднозначны), то для надежной диагностики ишемии миокарда требуется методика, позволяющая визуализировать появление ишемии, например, стресс-МРТ сердца, перфузионная сцинтиграфия или стресс-эхокардиография [178–180]. Индуцированные стрессом нарушения подвижности стенок желудочка высокоспецифичны для стеноза эпикардиальных артерий, подтвержденного ангиографически. В то же время, нарушение перфузии миокарда часто обнаруживается на ангиограммах нормальных коронарных артерий при сопутствующих ГЛЖ и/или нарушении коронарной микроциркуляции [177]. Недавно было высказано предположение, что с помощью двойной эхокардиографической визуализации локальной подвижности стенок и трансоракальной доплерометрии коронарного резерва левой передней нисходящей артерии можно дифференцировать обструктивную ИБС (сниженный коронарный резерв плюс индуцируемые нарушения подвижности стенки) от изолированного нарушения коронарной микроциркуляции (сниженный коронарный резерв без нарушения подвижности стенок желудочка) [180]. Показано, что резерв коронарного кровотока <1.91 при АГ имеет независимое прогностическое значение [181, 182].

3.7.2 Кровеносные сосуды

3.7.2.1 Сонные артерии

Ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медия (КИМ) и оценкой наличия бляшек позволяет прогнозировать как инсульт, так и инфаркт миокарда, независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [51, 183–186]. Это верно как для значения толщины КИМ на уровне бифуркации сонной артерии (что отражает главным образом атеросклероз), так и для значения КИМ на уровне общей сонной артерии (что отражает в основном сосудистую гипертрофию). Связь между КИМ сонных артерий и сердечно-сосудистыми событиями носит непрерывный характер, поэтому выбор порогового значения для более высокого сердечно-сосудистого риска является несколько произвольным. Хотя в рекомендациях 2007 г. [2] КИМ сонной артерии >0.9 мм считался консервативным показателем существующих аномалий, в исследова-

нии сердечно-сосудистого здоровья (Cardiovascular Health Study) у пациентов старческого возраста пороговое значение этого показателя, указывающее на высокий сердечно-сосудистый риск, было выше, как и у больных среднего возраста в Европейском исследовании лапидина при атеросклерозе (ELSA) (1.06 и 1.16 мм, соответственно) [184, 186]. О наличии бляшки говорит КИМ >1.5 мм или локальное увеличение толщины на 0.5 мм или на 50%, по сравнению со значением КИМ в прилежащих участках сонной артерии [187]. Хотя бляшка является сильным независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [51, 183–185, 188], в территориальном исследовании риска атеросклероза (ARIC) наличие бляшки и увеличение КИМ сонной артерии мало что добавляли друг к другу в плане прогнозирования сердечно-сосудистых событий и реклассификации больных в другую категорию риска [185]. В недавно выполненном систематическом обзоре был сделан вывод, что скрининговое исследование сонных артерий может иметь дополнительное прогностическое значение в основном у лиц с промежуточным сердечно-сосудистым риском, не имеющих симптомов [189].

3.7.2.2 Скорость пульсовой волны

Установлено, что феномен жесткости крупных артерий и отражения пульсовой волны являются самыми важными патофизиологическими детерминантами ИСАГ и возрастания пульсового давления при старении [190]. Скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны (СПВ) – это «золотой стандарт» измерения аортальной жесткости [138]. Хотя связь между аортальной жесткостью и клиническими событиями носит непрерывный характер, в рекомендациях ESH/ESC 2007 г. пороговое значение >12 м/сек было предложено в качестве консервативного показателя значительных нарушений функции аорты у больных АГ среднего возраста [2]. В недавно вышедшем согласительном заявлении это пороговое значение было скорректировано до 10 м/сек [191], с учетом непосредственного расстояния от сонных до бедренных артерий и принимая во внимание на 20% более короткое истинное анатомическое расстояние, которое проходит волна давления (т.е., 0.8 i 12 м/сек или 10 м/сек). Аортальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных АГ [192, 193]. В ряде исследований было количественно оценено значение СПВ, в дополнение к традиционным факторам риска, включая SCORE и Фрэммингэмский балл риска [51, 52, 194, 195]. Кроме того, по результатам измерения жесткости артерий значительная часть больных из группы среднего риска может быть реклассифицирована в группы более высокого или более низкого сердечно-сосудистого риска [51, 195, 196].

3.7.2.3 Лодыжечно-плечевой индекс

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) может измеряться либо автоматически, с помощью приборов, либо с помощью доплерометра с непрерывной волной и сфигмоманометра для измерения АД. Низкий ЛПИ (<0.9) указывает на поражение периферических артерий и на выраженный атеросклероз в целом [197], является предиктором сердечно-сосудистых событий [198] и ассоциирован примерно с двукратным увеличением сердечно-сосудистой смертности и частоты основных коронарных событий, по сравнению с общими показателями в каждой фрэммингэмской категории риска [198]. Кроме того, в проспективных исследованиях установлено, что даже бессимптомное ППА, диагностированное по низкому ЛПИ, у мужчин сопровождается 20% частотой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в ближайшие 10 лет [198, 199]. Однако ЛПИ более целесообразно определять для диагностики ППА у лиц с высокой вероятностью ППА.

3.7.2.4 Другие методы

Хотя измерения КИМ сонной артерии, аортальной жесткости или ЛПИ телесообразны для выделения больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском, некоторые другие методы, которые используются в научных исследованиях для обнаружения сосудистого поражения органов-мишеней, нельзя рекомендовать для клинического применения. В мелких артериях подкожной клетчатки, полученной при биопсии ягодичной области, можно выявить увеличение соотношения «стенка-просвет». Эти измерения могут продемонстрировать ранние изменения при диабете и АГ и обладают предикторной значимостью в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [199–202], однако инвазивный характер данного метода делает его неподходящим для общего употребления. В проспективных исследованиях также было доказано, что увеличение содержания кальция в коронарных сосудах является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и высоко надежным способом классификации взрослых лиц, не имеющих симптомов, на группы среднего или высокого сердечно-сосудистого риска [203, 204]. Однако ограниченная доступность и высокая стоимость необходимых для этого процедур представляют серьезную проблему. Эндотелиальная дисфункция также помогает прогнозировать исходы у больных с рядом сердечно-сосудистых заболеваний [205], хотя данные по АГ пока довольно мало [206]. Кроме того, методики изучения эндотелиальной реактивности с разными стимулами очень трудоемки, требуют больших временных затрат и часто инвазивны.

3.7.3 Почки

Диагноз обусловленного АГ поражения почек основывается на обнаружении сниженной функции почек и/или повышенной экскреции альбумина с мочой [207]. Сразу же при выявлении ХБП ее классифицируют в зависимости от рСКФ, которую рассчитывают по сокращенной формуле из исследования по модификации питания при заболеваниях почек (MDRD) [208], по формуле Кокрофта-Голта или, с совсем недавнего времени, по формуле со-трудничающей группы по эпидемиологии хронической болезни почек (CKD-EPI) [209], для чего нужно знать возраст, пол, расу и уровень креатинина сыворотки. При рСКФ менее 60 мл/мин/1.73 м² выделяют три стадии ХБП: 3 стадию (СКФ 30–60 мл/мин/1.73 м²) и 4 и 5 стадии (СКФ менее 30 и 15 мл/мин/1.73 м², соответственно) [210]. Эти формулы помогают выявить легкую степень нарушения функции почек, когда показатели креатинина все еще остаются в пределах нормы [211]. Ухудшение функции почек и возрастание сердечно-сосудистого риска подтверждается данными о повышении сывороточных уровней цистатина С [212]. Иногда небольшое (до 20%) повышение уровня креатинина в сыворотке может отмечаться после назначения или повышения дозы антигипертензивных препаратов, особенно ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), однако его не следует расценивать как симптом прогрессирующего ухудшения функции почек. У нелеченых больных АГ часто отмечается гиперурикемия (особенно при преэклампсии), которая, как показано, коррелирует со снижением почечного кровотока и нефросклерозом [213].

В то время как повышение концентрации креатинина в сыворотке или снижение рСКФ указывают на ухудшение функции почек, повышения мочевого экскреции альбумина или белка указывает, как правило, на поражение фильтрационного барьера клубочков. Показано, что микроальбуминурия служит предиктором развития явной диабетической нефропатии у больных диабетом 1 и 2 типов [214], в то время как наличие явной протеинурии в целом указывает на уже сформировавшееся поражение паренхимы почек [215]. Было показано, что у больных АГ с диабетом и без него микроальбуминурия, даже не превышающая обычные пороговые значения [216], является предик-

тором сердечно-сосудистых событий [217–225]. В нескольких исследованиях описана непрерывная связь между сердечно-сосудистой и не сердечно-сосудистой смертностью, с одной стороны, и отношением альбумина к креатинину мочи >3.9 мг/г у мужчин и >7.5 мг/г у женщин, с другой [224, 226]. Как в общей популяции, так и у больных диабетом одновременное увеличение экскреции белка с мочой и снижение рСКФ указывает на больший риск сердечно-сосудистых и почечных событий, чем каждая аномалия по отдельности; таким образом, эти факторы риска являются независимыми и кумулятивными [227, 228]. Пороговое значение микроальбуминурии выбрано произвольно на уровне 30 мг/г креатинина [228].

В заключение следует отметить, что обнаружение нарушенной функции почек у больного АГ, выражающееся в виде любого из упомянутых выше нарушений, представляет собой очень мощный и часто встречающийся предиктор будущей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [218, 229–233]. По этой причине рассчитывают СКФ и определяют микроальбуминурию рекомендуется у всех больных АГ.

3.7.4 Исследование глазного дна

Традиционная классификация гипертонической ретинопатии по данным осмотра глазного дна базируется на пионерской работе Keith, Wagener и Barker, опубликованной в 1939 г., а ее прогностическое значение у больных АГ было подтверждено документально [234]. Ретинопатия III степени (кровоизлияния в сетчатку, микроаневризмы, твердые экссудаты, мягкие, или «ватные», экссудаты) и IV степени (симптомы III степени и отек соска зрительного нерва и/или макулярный отек) указывает на тяжелую гипертоническую ретинопатию, которая является сильным предиктором смертности [234, 235]. Изменения I степени (фокальное или распространенное сужение артериол) и II степени (симптом артериовенозного перекреста) говорят о ранней стадии гипертонической ретинопатии; ее прогностическое значение для сердечно-сосудистой смертности в целом меньше, и данные на этот счет противоречивы [236, 237]. Большинство исследований опиралось на фотографии глазного дна, которые оценивали офтальмологи, что является более чувствительным методом диагностики, чем прямая офтальмоскопия, которую выполняет врач общей практики [238]. Высказывалась критика в отношении воспроизводимости диагнозов ретинопатии I и II степени: даже если заключения давали опытные специалисты, отмечался высокий процент расхождения диагнозов как между разными исследователями, так и диагнозов у одного и того же исследователя (в отличие от диагнозов более тяжелых стадий гипертонической ретинопатии) [239, 240].

Связь между калибром сосудов сетчатки и будущими инсультами была проанализирована в систематическом обзоре и мета-анализе: расширение венул сетчатки было предиктором инсульта, в то время как калибр артериол сетчатки не был ассоциирован с инсультом [241]. Сужение артериол и венул сетчатки, как и изменения капилляров в других отделах сосудистого русла [242, 243], может быть ранним структурным нарушением при АГ, однако его дополнительное значение для выявления больных группы риска по другим видам поражения органов-мишеней еще не установлено [243–244]. Соотношение артериол и венул сетчатки было предиктором инсульта и сердечно-сосудистой заболеваемости, однако его широкому клиническому использованию воспрепятствовало то, что на это отношение могут влиять сопутствующие изменения диаметра венул и методика оценки (необходимость цифровых фото, референс-центра для интерпретации фотографий сетчатки) [245–248]. В настоящее время изучаются новые подходы к оценке соотношения «стенка – просвет» артериол сетчатки, которые помогают непосредственно измерить степень сосудистого ремоделирования на ранних и поздних стадиях АГ [249].

3.7.5 Головной мозг

Помимо хорошо известного влияния АГ на развитие клинически манифестного инсульта, она также сопровождается риском бессимптомного поражения головного мозга, которое выявляется только при проведении МРТ головного мозга, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [250, 251]. Наиболее типичными проявлениями поражения мозга являются очаги повышенной интенсивности в белом веществе, которые обнаруживаются почти у всех пожилых больных АГ [250], хотя в разной степени, а также скрытые инфаркты, большинство из которых имеют небольшие размеры и располагаются в глубоких отделах мозга (лакунарные инфаркты). Частота таких инфарктов варьирует от 10% до 30% [252]. Недавно были идентифицированы очаги другого типа, которые представляют собой микрокровоизлияния и обнаруживаются примерно у 5% пациентов. Наличие гиперинтенсивных очагов в белом веществе и скрытых мозговых инфарктов сопровождается повышением риска инсульта, когнитивных нарушений и деменции [250, 252–254]. МРТ, выполненное больным АГ без явных сердечно-сосудистых заболеваний, показало, что скрытые цереброваскулярные очаги встречаются даже чаще (44%), чем субклиническое поражение сердца (21%) и почек (26%), и нередко обнаруживаются в отсутствие признаков поражения других органов [255]. Недостаточность доступность и высокая стоимость не позволяют широко применять МРТ для обследования пожилых больных АГ. Однако у всех больных АГ с неврологическими нарушениями и, в частности, с ухудшением памяти, следует искать гиперинтенсивные очаги в белом веществе и скрытые мозговые инфаркты [255–257]. Поскольку когнитивные нарушения в пожилом и старческом возрасте, по крайней мере, отчасти, связаны с АГ [258, 259], в ходе клинического обследования больного АГ пожилого и старческого возраста следует применять соответствующие тесты для оценки когнитивных функций.

3.7.6 Клиническое значение и ограничения

В таблице 12 обобщены данные о прогностической сердечно-сосудистой ценности, доступности, воспроизводимости результатов и соотношения «стоимости – эффективности» методов обследования, направленных на выявление поражения органов-мишеней. В таблице обобщена рекомендованная тактика поиска поражения органов-мишеней.

3.7.7 Краткий обзор рекомендаций по выявлению бессимптомного поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых болезней и хронической болезни почек (см. стр. 22)

3.8 Выявление вторичной гипертонии

У относительно небольшой доли взрослых больных АГ можно обнаружить конкретную и потенциально обратимую причину повышения АД. Однако из-за большой суммарной распространенности АГ, вторичные ее формы могут иметь место у миллионов людей во всем мире. При адекватной диагностике и лечении больных с вторичными формами АГ можно полностью излечить или, по крайней мере, добиться улучшения контроля АД и снижения сердечно-сосудистого риска. В связи с этим, в качестве разумной меры предосторожности, всем больным нужно проводить простой скрининг на вторичные формы АГ. Этот скрининг включает сбор клинического анамнеза, физикальное обследование и рутинные лабораторные анализы (таблицы 8–10). Кроме того, на вторичную форму АГ может указывать резко выраженное повышение АД, внезапное начало или ухудшение течения АГ, плохой ответ АД на медикаментозную терапию и поражение органов-мишеней, не соответствующее длительности АГ. Если по результатам первичного обследования возникнет подозрение на вторичную форму АГ, то могут понадобиться специфические диагностические процедуры, указанные в таблице 13. Диагностику вторичных форм АГ, особенно при подозрении на эндокринную АГ, предпочтительно осуществлять в специализированных центрах.

4. Подходы к лечению

4.1 Доказательства необходимости терапевтического снижения высокого артериального давления

Доказательства снижения риска основных клинических сердечно-сосудистых исходов (фатального и нефатального инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых причин смерти) у больных АГ на фоне антигипертензивной терапии были получены в ряде РКИ (большинство из них – плацебо-контролируемые), выполненных в период с 1965 по 1995 гг. Мета-анализ этих исследований [260] был проанализирован в рекомендациях ESH/ESC 2003 г. [1]. Это подтверждается также тем, что уменьшение вызванного АГ поражения органов-мишеней (ГЛЖ, протеин-

Таблица 12. Прогностическая ценность, доступность, воспроизводимость и соотношение «стоимости – эффективности» некоторых маркеров органного поражения

Маркер	Ценность как сердечно-сосудистого предиктора	Доступность	Воспроизводимость	Соотношение «стоимости – эффективности»
Электрокардиография	+++	++++	++++	++++
Эхокардиография плюс доплерография	++++	+++	+++	+++
Расчетная скорость клубочковой фильтрации	+++	++++	++++	++++
Микроальбуминурия	+++	++++	++	++++
Толщина интимы-медии и бляшки в сонных артериях	+++	+++	+++	+++
Жесткость артерий (скорость пульсовой волны)	+++	++	+++	+++
Лодыжечно-плечевой индекс	+++	+++	+++	+++
Осмотр глазного дна	+++	++++	++	+++
Дополнительные методы				
Индекс коронарного кальция	++	+	+++	+
Эндотелиальная дисфункция	++	+	+	+
Лакуны/очаги в белом веществе головного мозга	++	+	+++	+
Магнитнорезонансная томография сердца	++	+	+++	++
Баллы даны от + до +++++				

Выявление бессимптомного поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых болезней и хронической болезни почек			
Рекомендации	Класс^a	Уровень^b	Ссылки^c
Сердце			
ЭКГ рекомендуется всем больным АГ для выявления ГЛЖ, дилатации левого предсердия, аритмий или сопутствующих болезней сердца	I	B	149, 150, 151, 154
Всем больным с анамнезом или данными физикального обследования, указывающими на значимые нарушения ритма, целесообразно выполнять длительное мониторирование ЭКГ, а при подозрении на аритмии во время физической нагрузки – ЭКГ-тесты с физической нагрузкой	IIa	C	–
Эхокардиографию целесообразно выполнять для уточнения сердечно-сосудистого риска и подтверждения электрокардиографического диагноза ГЛЖ, дилатации левого предсердия или предполагаемых заболеваний сердца (при наличии подозрения на них)	IIa	B	156, 158, 160, 163, 164
Во всех случаях, когда анамнез заставляет предполагать ишемию миокарда, рекомендуется проведение ЭКГ-тестов с физической нагрузкой; при положительном или сомнительном результате рекомендуется проводить визуализирующий стресс-тест (стресс-эхокардиографию, стресс-MPT или стресс-радиоизотопную скintiграфию сердца)	I	C	–
Артерии			
Ультразвуковое сканирование целесообразно для выявления гипертрофии сосудов или бессимптомного атеросклероза, особенно у больных пожилого и старческого возраста	IIa	B	51, 183–185, 188
Измерение каротидно-фemorальной СПВ целесообразно для выявления жесткости крупных артерий	IIa	B	51, 138, 192–195
Для диагностики ППА целесообразно определить лодыжечно-плечевой индекс	IIa	B	198, 199
Почки			
Все больным АГ рекомендуется определять уровень креатинина в сыворотке и рассчитывать СКФ ^d	I	B	228, 231, 233
Всем больным АГ рекомендуется определять протеинурию (по тест-полоске)	I	B	203, 210
Рекомендуется определять микроальбуминурию и ее соотношение с мочево́й экскрецией креатинина (в пятне мочи)	I	B	222, 223, 225, 228
Осмотр глазного дна (фундоскопия)			
Исследование сетчатки целесообразно у больных трудно контролируемой или резистентной АГ, для обнаружения кровоизлияний, эксудатов и отека сосков зрительного нерва, которые сопровождаются повышением сердечно-сосудистого риска	IIa	C	–
Исследование сетчатки не рекомендуется больным мягкой и умеренной АГ, не страдающим диабетом, за исключением молодых пациентов	III	C	–
Головной мозг			
У больных АГ с когнитивными нарушениями может быть целесообразным проведение магнитнорезонансной или компьютерной томографии головного мозга для выявления скрытых мозговых инфарктов, лакунарных инфарктов, микрокровоизлияний и очагов в белом веществе	IIb	C	–
ЭКГ – электрокардиограмма, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, MPT – магнитнорезонансная томография, ППА – поражение периферических артерий, СПВ – скорость пульсовой волны. ^a Класс рекомендации; ^b Уровень доказательности, ^c Ссылки, подтверждающие уровень доказательности; ^d В настоящее время рекомендуется пользоваться формулой MDRD, однако есть и новые методы, например, CKD-EPI, направленные на повышение точности оценки СКФ.			

урия) может сопровождаться снижением частоты фатальных и нефатальных исходов [261, 262], хотя подобные доказательства явно косвенны и получены в процессе не запланированного протоколами корреляционного анализа рандомизированных данных.

Тем не менее, рандомизированные исследования с оценкой твердых клинических сердечно-сосудистых конечных точек имеют и определенные ограничения, которые были рассмотрены в предыдущих рекомендациях ESH/ESC [2]. Чтобы ограничить число включаемых в исследование больных, в них обычно набирают пациентов высокого риска (старческого возраста, с сопутствующими или перенесенными заболеваниями). По практическим соображениям длительность контролируемых исследований должна быть не очень большой (в лучшем случае от 3 до 6 лет, причем среднее время до конечной точки обычно вполтора меньше). Вот почему рекомендации по пожизненному лечению основаны на существенной экстраполяции данных, полученных за промежуток гораздо более короткий, чем ожидаемая продолжительность жизни большинства больных. Подтверждение концепции о том, что преимущества терапии, выявлен-

ные в первые несколько лет, сохранятся на протяжении более длительного времени, было получено в наблюдательных исследованиях длительностью несколько десятилетий [263].

Приводимые далее рекомендации основаны на имеющихся доказательных данных рандомизированных исследований. Они сфокусированы на важных для медицинской практики вопросах: (I) когда начинать фармако-терапию, (II) каких целевых значений АД следует достигать с помощью терапии у больных АГ с разным сердечно-сосудистым риском, (III) какова должна быть тактика лечения и выбор препаратов у больных АГ с разными клиническими характеристиками.

4.2 Когда начинать медикаментозную антигипертензивную терапию

4.2.1 Предыдущие рекомендации

В документе ESH/ESC 2007 г. [2], как и во многих других научных рекомендациях [54, 55, 264], указывалось на необходимость назначения антигипертензивных препаратов больным с АГ 1 степени даже при отсутствии других факторов риска или поражения органов-мишеней, но

Таблица 13. Клинические показания и диагностика вторичной гипертонии

Частые причины	Клинические показания		Диагностика		
	Анамнез	Физикальное обследование	Лабораторное и инструментальное обследование	Обследование первой линии	Дополнительные/подтверждающие методы обследования
Паренхиматозные заболевания почек	Инфекции или обструкция мочевых путей, гематурия, злоупотребление обезболивающими, семейная отягощенность по поликистозу почек	Образования брюшной полости (при поликистозе почек)	Белок, эритроциты или лейкоциты в моче, снижение СКФ	Ультразвуковое исследование почек	Подробное обследование по поводу заболевания почек
Стеноз почечной артерии	Фибромускулярная дисплазия: раннее начало АГ, особенно у женщин.	Шум в проекции почечной артерии	Разница длины почек >1.5 см (УЗИ почек), быстрое ухудшение функции почек (спонтанное или при назначении ингибиторов РАС)	Дуплексная доплероульตรา-сонография почек	Магнитнорезонансная ангиография, мультиспиральная компьютерная томография, внутриа-терриальная цифровая субтракционная ангиография
Первичный гиперальдостеронизм	Атеросклеротический стеноз: внезапное начало АГ, ухудшение или нарастающие проблемы с контролем АД, внезапный отек легких				
Первичный гиперальдостеронизм	Мышечная слабость, семейная отягощенность по ранней АГ и цереброваскулярным событиям в возрасте до 40 лет	Аритмии (при тяжелой гипокалиемии)	Гипокалиемия (спонтанная или индуцированная приемом диуретиков), случайное обнаружение образования в надпочечнике	Отношение альдостерона к ренину в стандартизованных условиях (коррекция гипокалиемии и отмена препаратов, влияющих на РААС)	Подтверждающие пробы (с пероральной нагрузкой натрием, с инфузией физ. раствора, с подавлением флудрокортизоном, проба с каптоприлом), КТ надпочечников, селективный забор крови из вен надпочечников
Редкие причины					
Феохромоцитома	Пароксизмальная АГ или кризы на фоне постоянной АГ; головная боль, потливость, сердцебиение, бледность; семейный анамнез, отягощенный по феохромоцитоме	Кожные проявления нейрофиброматоза (пятна цвета «кофе с молоком», нейрофибромы)	Случайное обнаружение образования в надпочечнике (или, в некоторых случаях, вне надпочечников)	Определение фракция метанефринов в моче или свободных метанефринов в плазме	КТ или МРТ брюшной полости и таза; скintiграфия с 123I-мета-йодобензилгуанидин ом; генетический скрининг на патологические мутации
Синдром Кушинга	Быстрая прибавка массы тела, полиурия, полидипсия, психические нарушения	Характерный внешний вид (центральное ожирение, матронизм, «климактерический горбик», стрии, гирсутизм)	Гипергликемия	Суточная экскреция кортизола с мочой	Пробы с дексаметазоном

КТ – компьютерная томография, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МРТ – магнитнорезонансная томография, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

при условии, что немедикаментозная терапия оказалась безуспешной. Эта рекомендация относилась также и к больным АГ старческого возраста. Кроме того, в документе 2007 г. [2] рекомендовался более низкий порог для назначения антигипертензивной фармакотерапии больным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП, а также указывалось на то, что эти пациенты нуждаются в лечении, даже если их АД находится в высоком нормальном диапазоне (130–139/85–89 мм рт. ст.). Эти положения были пересмотрены в документе рабочей группы ESH от 2009 г. [141] на основании всестороннего

анализа доказательных данных [265]. Далее обобщаются заключения, сделанные для настоящих рекомендаций.

4.2.2 Гипертония 2 и 3 степени и гипертония 1 степени высокого риска

РКИ, давшие бесспорные доказательства в пользу антигипертензивной терапии [260] (см. раздел 4.1), проводились в основном у больных с САД >160 мм рт. ст. или ДАД >100 мм рт. ст., которые по современной классификации относятся к АГ 2 и 3 степени. Кроме того, в эти РКИ вошло некоторое количество пациентов с АГ 1 степени

высокого риска. Несмотря на определенные трудности с приложением новых классификаций к старым исследованиям, доказательств в пользу фармакотерапии больных с выраженным повышением АД или больных АГ с высоким общим сердечно-сосудистым риском остаются абсолютно убедительными. У таких больных АД представляет собой существенный компонент общего риска и поэтому оправдывает быстрое терапевтическое вмешательство.

4.2.3 Гипертония 1 степени низкого и среднего риска

Доказательств в пользу медикаментозной терапии у таких больных крайне мало, так как ни одно из исследований не было специально посвящено этой категории лиц. В некоторых ранних исследованиях по «мягкой» АГ использовалась другая классификация (основанная только на величине ДАД) [266–268] или в них включали только пациентов высокого риска [268]. В более позднем исследовании влияния фелодипина на снижение частоты клинических событий (FEVER) больных переводили с предшествующей терапии на рандомизированную, поэтому точно определить исходную степень АГ было невозможно; кроме того, туда вошли больные как с осложненной, так и с неосложненной АГ [269]. Результаты недавнего дополнительного анализа исследования FEVER, с исключением из него всех больных с уже имевшимися сердечно-сосудистыми заболеваниями или диабетом, подтвердили существенный преимущества более интенсивного снижения АД, включая пациентов, имевших САД на момент рандомизации ниже медианного значения (153 мм рт. ст.) [270]. Поскольку к моменту рандомизации все больные получали только гидрохлортиазид по 12,5 мг/сут, вполне вероятно, что, если бы они не лечились, то попали бы в диапазон САД, определяющий АГ 1 степени, или были бы очень близки к этому диапазону. В целом, в ряде исследований было показано значительное уменьшение частоты инсульта у больных с низким и средним сердечно-сосудистым риском (8–16% основных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет), у которых исходные значения АД были близки или попадали в диапазон АГ 1 степени [266, 267, 270]. Недавно опубликованный кохрановский мета-анализ (2012-CD006742), в который вошли пациенты, строго соответствующие критериям АГ 1 степени низкого риска, также выявил тенденцию к снижению частоты инсульта на фоне активного лечения, однако поскольку число больных было очень небольшим (вдвое меньше, чем в публикациях 266, 267), статистическая значимость не была достигнута.

В недавно опубликованных рекомендациях также подчеркивалась нехватка данных по лечению АГ 1 степени [271] и целесообразность лечения только после подтверждения АГ с помощью СМАД, причем только тех больных АГ 1 степени, у которых есть признаки поражения органов-мишеней или высокий общий сердечно-сосудистый риск. Остается не доказанным, оправдано ли систематическое лишение пациентов с «гипертонией белого халата» возможных преимуществ терапии. Дополнительные аргументы в пользу лечения больных АГ даже при низком и среднем уровне риска таковы: (I) выжидательная тактика повышает общий риск, а терапия часто не может полностью устранить высокий риск [272], (II) в настоящее время существует большое число безопасных антигипертензивных препаратов, поэтому лечение можно персонализировать так, чтобы оно обладало максимально возможной эффективностью и переносимостью, (III) у многих антигипертензивных препаратов уже истекли сроки патентов, поэтому они дешевы и обладают хорошим соотношением «стоимости – пользы».

4.2.4 Изолированная систолическая гипертония у молодых

У некоторых молодых здоровых мужчин имеется повышение САД на плечевой артерии (>140 мм рт. ст.) при нор-

мальных значениях ДАД (<90 мм рт. ст.). Как упоминалось в разделе 3.1, центральное АД у таких людей иногда нормальное. Нет никаких доказательств того, что антигипертензивная терапия принесет им какую-то пользу. Напротив, существуют проспективные данные, что подобное состояние необязательно будет переходить в систолическую/диастолическую АГ [142]. Следовательно, этим молодым лицам можно только рекомендовать изменение образа жизни, но в связи с ограниченностью и противоречивостью имеющихся данных, их нужно тщательно наблюдать.

4.2.5 Гипертония 1 степени у пожилых

Хотя в 2007 г. ESH/ESC (и другие ассоциации) рекомендовали лечить больных с АГ 1 степени независимо от возраста [2, 273], приходится признать, что все исследования, показавшие преимущества антигипертензивной терапии у пожилых, проводились у больных с САД >160 мм рт. ст. (2 и 3 степеней) [141, 265].

4.2.6 Высокое нормальное артериальное давление

В рекомендациях ESH/ESC 2007 г. предлагалось начинать антигипертензивную медикаментозную терапию при высоких нормальных значениях АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) у больных высокого и очень высокого риска, обусловленного диабетом или сопутствующими сердечно-сосудистыми или почечными заболеваниями [2]. В пересмотренном документе 2009 г. упоминалось, что доказательства обоснованности такого раннего вмешательства в лучшем случае скудны [141, 265]. Что касается диабета, то доказательные данные ограничиваются следующими: (I) небольшое исследование адекватного контроля артериального давления при диабете (ABCD) у нормотензивных больных, в котором использовалось необычное определение «нормотонии» (САД <160 мм рт. ст.), показало эффект терапии только в отношении одной из нескольких вторичных сердечно-сосудистых конечных точек [274], и (II) анализ подгрупп в двух исследованиях [275, 276] выявил отсутствие статистически значимых различий у нормотоников (многие из них получали терапию) и у больных АГ (тест на гомогенность). Кроме того, в двух исследованиях назначение рамиприла или валсартана пациентам с предиабетом или метаболическим синдромом и исходным высоким нормальным АД не сопровождалось значимым улучшением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, по сравнению с плацебо [277, 278]. В одно из двух исследований, продемонстрировавших уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий при снижении АД у больных с инсультом в анамнезе, вошло лишь 16% больных с нормотонией [279]. В то же время, субанализ результатов второго исследования выявил существенные преимущества лишь у больных с исходным САД >140 мм рт. ст., причем в большинстве случаев уже на фоне антигипертензивной терапии [280]. Обзор плацебо-контролируемых исследований антигипертензивной терапии у коронарных больных представил разные результаты в разных работах [265]. В большинстве этих исследований препараты после рандомизации добавляли к уже проводившейся антигипертензивной терапии, поэтому относить таких пациентов к нормотоникам нельзя [265]. Это же соображение относится к недавно опубликованному крупным мета-анализам, выявившим пользу от антигипертензивной терапии у лиц с исходным САД выше и ниже 140 мм рт. ст., так как огромное большинство этих пациентов участвовало в исследованиях, где они уже исходно получали антигипертензивную терапию [281–284]. Правда, две работы показали, что прием антигипертензивных препаратов лицами с высоким нормальным АД в течение ряда лет может замедлить переход в АГ [285, 286], но как долго сохраняется этот эффект раннего вмешательства, может ли оно также замедлить развитие конечных точек и быть экономически эффективным, еще предстоит установить.

4.2.7 Краткий обзор рекомендаций по назначению антигипертензивной медикаментозной терапии

Рекомендации по назначению антигипертензивной фармакотерапии представлены на рисунке 2 и далее.

Назначение антигипертензивной медикаментозной терапии			
Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Больным АГ 2 и 3 степени с любым уровнем сердечно-сосудистого риска рекомендуется быстрое начало медикаментозной терапии – через несколько недель или одновременно с началом изменения образа жизни	I	A	260, 265, 284
Медикаментозная антигипертензивная терапия также рекомендуется при наличии высокого общего сердечно-сосудистого риска, обусловленного поражением органов-мишеней, диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями или ХБП, даже при АГ 1 степени	I	B	260, 284
Целесообразно рассмотреть назначение антигипертензивной медикаментозной терапии также у больных АГ 1 степени с низким и средним риском, если АД остается в этом диапазоне на протяжении нескольких посещений врача или АД повышено по амбулаторным критериям и остается повышенным, несмотря на внедрение изменений в образ жизни на протяжении достаточного отрезка времени	Ila	B	266, 267
У больных АГ старческого возраста медикаментозная терапия рекомендуется при САД \geq 160 мм рт. ст.	I	A	141, 265
Больным старческого возраста (по крайней мере, до 80 лет) можно назначать антигипертензивную медикаментозную терапию также при САД в диапазоне 140–159 мм рт. ст., при условии ее хорошей переносимости	Ilb	C	–
Пока не будут получены достаточные доказательства, не рекомендуется назначать антигипертензивную медикаментозную терапию при высоком нормальном АД	III	A	265
Отсутствие доказательств также не позволяет рекомендовать назначение антигипертензивной медикаментозной терапии у молодых пациентов с изолированным повышением САД на плечевой артерии, однако таким пациентам следует рекомендовать изменение образа жизни и тщательно наблюдать их	III	A	142

АД – артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек, САД – систолическое артериальное давление.
^аКласс рекомендации; ^бУровень доказательности; ^сСсылки, подтверждающие уровень доказательности

4.3 Целевые показатели артериального давления

4.3.1 Значения, данные в предшествующих рекомендациях

В рекомендациях ESH/ESC 2007 г. [2], так же, как и в других, были даны два разных целевых значения АД, а именно – <140/90 мм рт. ст. для больных АГ низкого и среднего риска и <130/80 мм рт. ст. для больных АГ высокого риска (с диабетом, сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными и почечными заболеваниями). Позднее в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний для больных диабетом было рекомендовано целевое значение <140/80 мм рт. ст. [50]. Тщательный анализ существующих доказательных данных [265] привел к пересмотру некоторых из этих рекомендаций [141], о чем подробно говорится далее.

4.3.2 Больные гипертонией низкого и среднего риска

В трех исследованиях [266, 268, 269] снижение САД до уровня менее 140 мм рт. ст. сопровождалось значимым снижением неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, по сравнению с таковыми в контрольной группе с уровнем САД $>$ 140 мм рт.ст. В двух из указанных исследований [268, 269] сердечно-сосудистый риск в группе менее интенсивной терапии был высоким (>20% сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в ближайшие 10 лет). Недавно проведенный раздел анализа исследования FEVER показал уменьшение частоты сердечно-сосудистых исходов за 10 лет при уровне САД до 137 мм рт. ст., по сравнению с 142 мм рт. ст., у больных без сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, имевших сердечно-сосудистый риск от 11% до 17% [270].

4.3.3 Гипертония у лиц пожилого и старческого возраста

В большом числе рандомизированных исследований антигипертензивной терапии у лиц пожилого и старческого возраста (включая одно – у больных АГ в возрасте \pm 80 лет) [287] при снижении АД отмечалось улучшение сердечно-сосудистых исходов, но среднее реально достигнутое САД при этом никогда не находилось ниже <140 мм рт. ст. [265]. И наоборот, в двух недавно проведенных японских исследованиях со сравнением более интенсивной и менее интенсивной антигипертензивной терапии не удалось доказать преимущества снижения среднего САД до 136 и 137 мм рт. ст., в сравнении с 145 и 142 мм рт. ст. [288, 289]. С другой стороны, анализ подгруппы больных старческого возраста в исследовании FEVER выявил уменьшение числа сердечно-сосудистых событий при снижении САД чуть ниже 140 мм рт. ст., по сравнению с их частотой при САД, равном 145 мм рт. ст. [270].

4.3.4 Пациенты высокого риска

При пересмотре рекомендаций ESH/ESC в 2009 г. [141] были учтены результаты всестороннего анализа данных РКИ [265], который показал, что прежние рекомендации [2] по снижению АД до <130/80 мм рт. ст. у больных диабетом или у пациентов с анамнезом сердечно-сосудистых и почечных заболеваний не подтверждаются результатами доказательных РКИ.

4.3.4.1 Сахарный диабет

Снижение АД сопровождается заметным уменьшением числа сердечно-сосудистых событий, что было установлено: (I) у больных диабетом, которые входили в ряд исследований [270, 275, 290–292], (II) в двух исследованиях, целиком посвященных именно этим больным [276, 293], и (III) в недавно опубликованном мета-анализе [294]. В двух исследованиях [290, 293] положительный эффект отмечался при снижении ДАД до 80–85 мм рт. ст., в то

Рисунок 2. Начало изменения образа жизни и антигипертензивной фармакотерапии. Указаны также цели терапии. Цвета – см. рисунку 1. Доказательства того, что у больных диабетом оптимальное целевое ДАД находится в диапазоне от 80 до 85 мм рт.ст., см. в разделе 6.6. При высоком нормальном давлении целесообразность медикаментозной терапии следует рассматривать при наличии повышенного внеофисного АД (маскированная АГ). Об отсутствии доказательств в пользу назначения медикаментозной терапии молодым пациентам с изолированной систолической АГ см. в разделе 4.2.4.

Другие факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или заболевания	Артериальное давление (мм рт.			
	Высокое нормальное САД 130–139 или ДАД 85–89	АГ 1 степени САД 140–159 или ДАД 90–99	АГ 2 степени САД 160–179 или ДАД 100–109	АГ 3 степени САД ≥180 или ДАД ≥110
Других факторов риска нет	• Коррекция АД не требуется	• Изменение образа жизни в течение нескольких месяцев • Затем назначить фармакотерапию, цель <140/90	• Затем назначить фармакотерапию, цель <140/90	• Изменение образа жизни • Немедленно назначить фармакотерапию, цель <140/90
1–2 фактора риска	• Изменение образа жизни • Коррекция АД не требуется	• Изменение образа жизни в течение нескольких недель • Затем назначить фармакотерапию, цель <140/90	• Изменение образа жизни в течение нескольких недель • Затем назначить фармакотерапию, цель <140/90	• Изменение образа жизни • Немедленно назначить фармакотерапию, цель <140/90
3 и более факторов риска	• Изменение образа жизни • Коррекция АД не требуется	• Изменение образа жизни в течение нескольких недель • Затем назначить фармакотерапию, цель <140/90	• Изменение образа жизни • Назначить фармакотерапию, цель <140/90	• Изменение образа жизни • Немедленно назначить фармакотерапию, цель <140/90
Поражение органов-мишеней, ХБП 3 ст. или Диабет	• Изменение образа жизни • Коррекция АД не требуется	• Изменение образа жизни • Назначить фармакотерапию, цель <140/90	• Изменение образа жизни • Назначить фармакотерапию, цель <140/90	• Изменение образа жизни • Немедленно назначить фармакотерапию, цель <140/90
Клинически манифестные сердечно-сосудистые заболевания, ХБП ≥4 ст. или диабет с поражением органов-мишеней или факторами риска	• Изменение образа жизни • Коррекция АД не требуется	• Изменение образа жизни • Назначить фармакотерапию, цель <140/90	• Изменение образа жизни • Назначить фармакотерапию, цель <140/90	• Изменение образа жизни • Немедленно назначить фармакотерапию, цель <140/90

АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертония, ХБП – хроническая болезнь почек, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление

время как никогда и ни в одном из исследований САД не снижалось до уровня менее 130 мм рт. ст. Единственное исследование у больных диабетом, в котором у группы интенсивной терапии были достигнуты значения САД чуть ниже 130 мм рт. ст., это было исследование ABCD у «нормотензивных» больных – очень маленькое исследование, в котором не было получено стойкого уменьшения числа сердечно-сосудистых событий (они были лишь вторичной конечной точкой) [274]. В намного более крупном исследовании ACCORD (хотя его статистическая мощность была несколько недостаточной) не удалось выявить значительное уменьшение частоты основных сердечно-сосудистых событий у больных диабетом при снижении САД до среднего уровня 119 мм рт.ст., по сравнению с таковой при среднем уровне САД 133 мм рт. ст. [295].

4.3.4.2 Сердечно-сосудистые события в анамнезе

В двух исследованиях у больных, уже перенесших цереброваскулярные события [279, 296], более агрессивное снижение АД сопровождалось существенным снижением частоты инсульта и сердечно-сосудистых событий, однако при этом средний уровень САД не опускался ниже 130 мм рт. ст. В третьем, намного более крупном, исследовании при сравнении групп с САД 136 и 140 мм рт. ст. обнаружить различия в конечных точках не удалось [297]. Что касается ряда исследований у больных, ранее перенесших коронарные события, то значения САД менее 130 мм рт. ст. были достигнуты на фоне интенсивной терапии лишь в 5 из них. При этом результаты исследований были неоднородными: в одном из них отмечалось значимое снижение частоты сердечно-сосудистых собы-

тий [298], во втором – значимое снижение этого показателя при лечении только одним из двух антигипертензивных препаратов [299], в трех остальных исследованиях значимого снижения частоты клинических сердечно-сосудистых конечных точек не произошло [300–302].

4.3.4.3 Заболевания почек

У больных ХБП – с диабетом или без него – есть две цели лечения: (I) профилактика сердечно-сосудистых событий (это самое частое осложнение ХБП) и (II) профилактика или замедление дальнейшего ухудшения функции почек. К сожалению, доказательных данных для выбора целевых значений АД у этих пациентов крайне мало. Ситуация усложняется отсутствием четкого понимания, какова роль снижения АД как такового, а каковы специфические эффекты ингибиторов РАС [303]. В трех исследованиях у больных ХБП, причем почти все они были без диабета [304–306], пациенты, рандомизированные в группу более низкого целевого АД (125–130 мм рт. ст.), значимо не отличались по частоте ТСБП и смертности от пациентов, рандомизированных в группу более высокого целевого АД (<140 мм рт. ст.). Только при более длительном динамическом наблюдении в двух работах отмечалась тенденция к уменьшению частоты клинических событий, более заметная у больных с протеинурией [307,308]. Два больших исследования у больных диабетической нефропатией оказались неинформативными в отношении предполагаемых преимуществ целевого САД ниже 130 мм рт. ст. [309, 310], так как в группах более интенсивной терапии удалось достичь средних показателей лишь 140 и 143 мм рт. ст. Лишь в недавно проведенном кооперативном исследовании было отмечено снижение

частоты почечных событий (снижение СКФ и ТСБП) у детей, рандомизированных в группу с целевым значением АД ниже 50-го перцентиля, по сравнению с группой, где АД было выше [311], однако эти значения АД у детей вряд ли можно сравнивать с показателями у взрослых. Кроме того, следует учесть, что в исследовании ACCORD, хотя рСКФ исходно была нормальной, более интенсивное снижение АД (119/67 против 134/73 мм рт. ст.) сопровождалось почти удвоением числа случаев с падением рСКФ до <30 мл/мин/1.73 м² [295]. Наконец, в последнем мета-анализе исследований, изучавших разные целевые значения АД у больных ХБП, не удалось продемонстрировать четких преимуществ более низких целевых показателей ни по сердечно-сосудистым, ни по почечным клиническим конечным точкам [312, 313].

4.3.5 Сравнение концепции «чем ниже, тем лучше» и J-образной кривой

Концепция «чем ниже достигнутые уровни САД и ДАД, тем лучше исход» основана на прямой связи между АД и частотой конечных точек, вплоть до значений САД 115 мм рт. ст. и ДАД 75 мм рт. ст.. Эта связь была описана в крупном мета-анализе данных по 1 миллиону человек, исходно не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями и находившихся под наблюдением около 14 лет [3], – ситуация, не совсем обычная для исследований по АД. Данная концепция основана на предположении, что связь исходов с АД, включая его наименьшие значения, наблюдается и в том случае, если снижение АД вызвано медикаментозной терапией, а также из предположения, что эта связь у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями совпадает с описанной закономерностью у людей без сердечно-сосудистой патологии. В отсутствие исследований, которые специально изучали бы низкие диапазоны САД (см. выше), единственные данные в пользу концепции «чем ниже, тем лучше» взяты из мета-анализа рандомизированных исследований. Этот анализ показал, снижение САД до среднего уровня 126 мм рт.ст., по сравнению с 131 мм рт.ст., сопровождается таким же процентным улучшением, как снижение САД до 140 мм рт.ст., по сравнению с 145 мм рт. ст. [281]. Конечно, это был не запланированный протоколом анализ, в котором эффект рандомизации был утерян из-за разбивки больных на такие категории АД, которые на этапе рандомизации не рассматривались. Доказать концепцию «чем ниже, тем лучше» трудно еще и в связи с тем, что кривая зависимости неблагоприятных сердечно-сосудистых событий от уровня АД может становиться более плоской в диапазоне низких значений АД, поэтому для демонстрации преимуществ требуются намного более крупные и продолжительные исследования, чем проведенные до сих пор. Это соответствует полулогарифмическому характеру указанной связи, установленному в обсервационных исследованиях [3], а также ставит вопрос о том, стоит ли маленькое преимущество больших усилий.

Альтернативой концепции «чем ниже, тем лучше» является гипотеза J-образной связи, согласно которой преимущества от снижения САД или ДАД до явно низких значений будут меньше, чем от их снижения до средних значений. Эта гипотеза остается очень популярной по ряду причин: (I) здравый смысл подсказывает, что должно существовать некое пороговое значение АД, ниже которого выживаемость ухудшается, (II) физиология говорит, что существует порог низкого (как и высокого) АД для ауторегуляции органного кровотока, причем при заболеваниях сосудов этот порог может повышаться, (III) все еще сохраняется старая точка зрения, что высокое АД – это компенсаторный механизм сохранения органических функций («эссенциальная» природа гипертензии) [314]. Для адекватного изучения J-образной кривой необходимо сравнение трех целевых значений АД. Подобная попытка предпринималась только в исследовании оптимальной терапии гипертензии (НОТ) у больных АГ низко-

го риска и с использованием целевых значений по ДАД [290]. Из-за отсутствия прямых доказательств пришлось обращаться к косвенным наблюдениям по связи исходов с достигнутым АД; с этой точки зрения был проанализирован ряд исследований, обзор результатов которых был недавно опубликован [314]. В результате анализа некоторых исследований был сделан вывод, что J-образная кривая не существует [280, 290, 315], в то время как другие авторы приходили к заключению о том, что она все же есть [316–319], хотя в некоторых работах она обнаруживалась и у пациентов из групп плацебо [320, 321]. Кроме того, в двух недавних исследованиях более интенсивного и менее интенсивного снижения холестерина липопротеинов низкой плотности с помощью статинов также была обнаружена J-образная зависимость между АД и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, хотя протоколы этих исследований не предусматривали вмешательств, направленных на снижение АД [322, 323]. Подход, который использовался для изучения J-кривой, рождает интересные гипотезы, но имеет и явные ограничения: (I) он превращает рандомизованное исследование в обсервационное, (II) число больных и клинических событий в группах с наименьшим АД обычно очень маленькое, (III) у пациентов в группах с наименьшим АД часто имеется повышенный исходный риск и, несмотря на статистические поправки, нельзя исключить обратное направление причинно-следственной связи, (IV) «надир» САД и ДАД (те их значения, с которых начинается повышение риска) в разных исследованиях очень разнятся, даже в тех случаях, когда исходный сердечно-сосудистый риск одинаков [314]. Анализ некоторых исследований даже позволил предположить возможное существование J-образной кривой для коронарных событий, но не для инсультов, однако к такому предположению позволяют прийти не все работы [317, 318, 324–326]. Следует рассмотреть вопрос о том, является ли высокий риск для пациентов более опасным, чем избыточное снижение АД. Ограничения современного подхода к изучению концепции J-образной кривой, очевидно, относятся и к мета-анализам этих данных [327]. Однако гипотеза J-кривой очень важна: она патофизиологически обоснована, и ее следует изучить в исследовании с адекватным дизайном.

4.3.6 Доказательства выбора целевых значений АД, полученные в исследованиях поражения органов-мишеней

Было бы интересно извлечь определенное обоснование для выбора целевого АД из исследований поражения органов-мишеней, но, к сожалению, подобную информацию следует интерпретировать крайне осторожно. Действительно, исследования, в которых конечными точками является поражение органов-мишеней, часто не обладают достаточной статистической мощностью для надежного измерения эффекта в отношении сердечно-сосудистых исходов, а предоставляемые ими данные о фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событиях подвержены эффектам случайности. Например, исследование у 1100 больных АГ без диабета, наблюдавшихся в течение 2 лет, показало, что более строгий контроль АД (около 132/77 мм рт. ст.) сопровождается не столь частым появлением ГЛЖ (по ЭКГ), чем менее строгий контроль АД (около 136/79 мм рт. ст.). Одновременно в этом исследовании было выявлено уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий (хотя в общей сложности было зафиксировано лишь 40 событий, относящихся к твердой конечной точке) [328]. С другой стороны, недавно опубликованное рандомизованное исследование с применением олмесартана для профилактики диабетической микроальбуминурии (ROADMAP) [329] у больных диабетом показало значимое снижение частоты впервые возникшей микроальбуминурии на фоне более интенсивной терапии (олмесартан против плацебо), однако в этой группе более интенсивной терапии отмечалась и

более высокая частота сердечно-сосудистых конечных точек [329]. Из-за малого числа сердечно-сосудистых событий в двух этих исследованиях вполне вероятно, что и увеличение, и снижение их частоты носит случайный характер. Кроме того, динамика поражения органов-мишеней и клинических событий в крупных исследованиях не совпадала. Так, в исследовании лозартана для снижения конечных точек у больных гипертонией (LIFE) обратное развитие ГЛЖ находилось в линейной связи с изменением АД на фоне лечения (чем ниже, тем лучше) [330]. В то же время, в этом же исследовании связь между достигнутыми значениями АД и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью носила J-образный характер [319]. В исследовании по влиянию монотерапии телмисартаном и комбинированной терапии телмисартаном и рамиприлом на конечные точки (ONTARGET) наименьшие значения АД, достигнутые при приеме комбинации рамиприла и телмисартана, сопровождалось снижением протеинурии, но повышением риска острой почечной недостаточности и отсутствием динамики сердечно-сосудистого риска [331]. Клиническое значение вызванных терапией изменений в поражении органов-мишеней далее обсуждается в разделе 8.4.

4.3.7 Сравнение целевых значений АД в клинике, в домашних условиях и при амбулаторном мониторинговании

Пока в рандомизированных исследованиях с клиническими конечными точками не было получено никаких прямых доказательств, какие значения АД нужно считать целевыми при проведении домашнего или амбулаторного мониторингования АД [332]. Есть определенные данные, что при эффективном снижении офисного АД отличия внеофисных показателей могут быть не слишком большими [333]. Результаты внеофисного измерения АД всегда должны интерпретироваться вместе с клиническими измерениями. Однако следует отметить, что коррекция лечения при одинаковых целевых значениях амбулаторного и домашнего АД ведет в итоге к менее интенсивной антигипертензивной терапии, причем без существенных различий в поражении органов-мишеней [334–336]. Меньшая стоимость препаратов при проведении внеофисных измерений АД частично нивелировалась другими расходами в группах домашнего контроля АД [335, 336].

4.3.8 Краткий обзор рекомендаций по целевым значениям АД у больных гипертонией

Рекомендации по целевым значениям АД представлены на рисунке 2 и далее.

5. Подходы к лечению

5.1 Изменение образа жизни

Надлежащие изменения образа жизни – краеугольный камень профилактики АГ. Они важны и для ее лечения, хотя изменения в образе жизни никогда не должны становиться поводом для откладывания медикаментозной терапии у больных из категории высокого риска. Клинические исследования показывают, что направленные на снижение АД изменения в образе жизни по эффективности могут равняться лекарственной монотерапии [337], хотя их основным недостатком является снижение приверженности к ним со временем, для преодоления чего требуются специальные усилия. Адекватные изменения образа жизни могут безопасно и эффективно отсрочить или предотвратить развитие АГ у лиц, не страдающих гипертонией, отсрочить или устранить необходимость фармакотерапии у больных АГ I степени и внести вклад в снижение АД у больных АГ, уже получающих антигипертензивные препараты, позволяя уменьшить их число и дозы [338]. Помимо гипотензивного эффекта, изменения

в образе жизни помогают контролировать другие сердечно-сосудистые факторы риска и патологические состояния [50].

К рекомендованным изменениям образа жизни с доказанным снижающим действием на АД относятся: (I) ограничение соли, (II) не более чем умеренное употреб-

Целевые значения артериального давления у больных АГ			
Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Целевое значение САД < 140 мм рт. ст.			
а) рекомендуется больным с низким и средним сердечно-сосудистым риском	I	B	266, 269, 270
б) рекомендуется больным диабетом	I	A	270, 275, 276
в) целесообразно у больных, перенесших инсульт или ТИА	IIa	B	296, 297
г) целесообразно у больных ХБП	IIa	B	141, 265
д) целесообразно у больных ХБП диабетической и недиабетической этиологии	IIa	B	312, 313
Существуют надежные данные, позволяющие рекомендовать больным АГ пожилого и старческого возраста моложе 80 лет с уровнем САД ≥ 160 мм рт. ст. снижение САД до 140–150 мм рт. ст.	I	A	265
У больных АГ пожилого и старческого возраста моложе 80 лет, находящихся в удовлетворительном общем состоянии, может быть целесообразным снижение САД до < 140 мм рт. ст., в то время как у пациентов старческого возраста с ослабленным состоянием здоровья целевые значения САД следует выбирать в зависимости от индивидуальной переносимости	IIb	C	-
У лиц старше 80 лет с исходным САД ≥ 160 мм рт. ст. рекомендуется снижать САД до 140–150 мм рт. ст., при условии, что они находятся в удовлетворительном состоянии физического и психического здоровья	I	B	287
В качестве целевого значения ДАД всегда рекомендуется < 90 мм рт. ст., кроме больных диабетом, для которых рекомендуются целевые значения < 85 мм рт. ст. Тем не менее, следует учитывать, что значения ДАД от 80 до 85 мм рт. ст. безопасны и хорошо переносятся	I	A	269, 290, 293

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ТИА – транзиторная ишемическая атака.
^аКласс рекомендации. ^бУровень доказательности; ^сСсылки, подтверждающие уровень доказательности

ление алкоголя, (III) большое потребление овощей и фруктов, низкожировая и другие виды диеты, (IV) снижение и удержание массы тела и (V) регулярные физические нагрузки [339]. Кроме того, абсолютно обязательной является настоятельная рекомендация отказа от курения для уменьшения сердечно-сосудистого риска, а также в связи с тем, что табакокурение обладает острым прессорным эффектом, который может повышать амбулаторное дневное АД [340–342].

5.1.1 Ограничение потребления соли

Существуют доказательства причинно-следственной связи между потреблением соли и АД, а также того, что избыточное потребление соли может играть роль в развитии резистентной АГ. Механизмы, связывающие потребление соли с повышением АД, заключаются в увеличении внеклеточного объема жидкости и периферического сосудистого сопротивления, отчасти из-за симпатической активации [343]. Стандартное потребление соли во многих странах составляет от 9 до 12 г/сут. Его уменьшение примерно до 5 г/сут ведет к весьма скромному снижению САД (1–2 мм рт. ст.) у лиц с нормальным АД и дает несколько более выраженный эффект (4–5 мм рт. ст.) у больных АГ [339, 344, 345]. По этой причине населению в целом рекомендуется потребление соли в количестве 5–6 г/сут. Влияние ограничения натрия более выражено у лиц негроидной расы, в пожилом и старческом возрасте, у пациентов с диабетом, метаболическим синдромом или ХБП. Ограничение соли может привести к уменьшению числа принимаемых антигипертензивных препаратов и их доз [345, 346].

Влияние снижения потребления соли с пищей на сердечно-сосудистые события остается неясным [347–350]. Длительное динамическое наблюдение в рамках исследования по профилактике гипертонии (ТОНР) показало, что меньшее потребление соли ассоциировано с меньшим риском сердечно-сосудистых событий [351]. В целом, нет никаких доказательств, что снижение потребления соли с высокого до умеренного может причинить какой-либо вред [352].

Добиться достаточного ограничения соли конкретным пациентом совсем нелегко. Следует рекомендовать воздерживаться от подсаливания пищи и употребления соленостей. Уменьшение потребления соли на уровне популяции остается одним из приоритетов здравоохранения, однако требует совместных усилий пищевой промышленности, правительств и общественности в целом, так как 80% потребления соли приходится на так называемую «скрытую соль». Согласно проведенным расчетам, уменьшение добавления соли в процессе производства хлеба, мясopодуlктов и сыра, маргарина и крупяных изделий приведет к увеличению числа лет с поправкой на качество (QALY) [353].

5.1.2 Умеренное потребление алкоголя

Связь между употреблением алкоголя, уровнями АД и распространенностью АГ линейная. Регулярный прием алкоголя повышает АД у больных АГ, получающих терапию [354]. В то время как умеренное потребление может быть безвредным, переход от умеренного к избыточному приему алкогольных напитков сопровождается повышением как АД, так и риска инсульта. В исследовании по профилактике и лечению гипертонии (PATHS) изучали, как уменьшение потребления алкоголя влияет на АД. В группе, снизившей потребление алкоголя, к концу 6 месяцев снижение АД было на 1.2/0.7 мм рт.ст. больше, чем в контрольной группе [355]. Ни одно из исследований не было специально спланировано для оценки эффекта уменьшения потребления алкоголя на сердечно-сосудистые конечные точки. Мужчинам с АГ, употребляющим алкоголь, следует рекомендовать ограничить его прием до 20–30 г в сутки (по этанолу), а женщинам с АГ – до 10–20 г в сутки. Суммарное потреб-

ление алкоголя в неделю не должно превышать 140 г у мужчин и 80 г у женщин.

5.1.3 Другие изменения питания

Больным АГ следует рекомендовать употребление овощей, молочных продуктов с низким содержанием жиров, пищевых и растворимых волокон (клетчатки), круп и цельных злаков, а также белков растительного происхождения из источников, бедных насыщенными жирами и холестерином. Рекомендуются также свежие фрукты, хотя пациентам с избыточной массой тела эту рекомендацию надо давать с осторожностью, так как иногда фрукты содержат много углеводов, что может способствовать прибавке массы тела [339, 356]. В последние годы особый интерес привлекает средиземноморская диета. В ряде исследований и мета-анализов был сделан вывод о положительном влиянии средиземноморской диеты на сердечно-сосудистую систему [357, 358]. Больным АГ следует рекомендовать употребление рыбы не реже двух раз в неделю и 300–400 г в сутки овощей и фруктов. Показано, что соевое молоко способствует снижению АД, по сравнению с пастеризованным коровьим молоком [359]. Коррекции питания должны сопутствовать другие изменения образа жизни. У больных с повышенным АД применение диетических подходов к коррекции гипертонии (исследование DASH) в комбинации с физической нагрузкой сопровождалось более выраженным снижением АД и уменьшением ГЛЖ, чем только диета DASH [360]. Что касается употребления кофе, то недавний систематический обзор показал, что качество большинства проведенных исследований (10 РКИ и 5 когортных) недостаточно высоко, чтобы на их основании можно было разрешать или запрещать кофе применительно к АГ [361].

5.1.4 Снижение массы тела

АГ тесно связана с избыточной массой тела [362], а снижение массы тела сопровождается снижением АД. В мета-анализе среднее снижение САД и ДАД при среднем снижении массы тела на 5.1 кг составило, соответственно, 4.4 и 3.6 мм рт. ст. [363]. Снижение массы тела рекомендуется больным АГ с избыточной массой тела и ожирением в целях контроля факторов риска, однако для многих пациентов вполне разумной целью может быть просто стабилизация веса. Данные обсервационных исследований указывают на ухудшение прогноза после снижения массы тела у больных с уже имеющимися клинически манифестными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это же, по-видимому, верно для больных пожилого и старческого возраста. Для профилактики развития АГ лицам с нормальным АД и для снижения АД больным АГ рекомендуется поддержание «здоровых показателей» массы тела (ИМТ около 25 кг/м²) и окружности талии (<102 см у мужчин и <88 см у женщин). Следует, однако, отметить, что оптимальные значения ИМТ неясны, судя по результатам двух крупных мета-анализов проспективных обсервационных популяционных исследований с оценкой конечных точек. В программе «Сотрудничество проспективных исследований» был сделан вывод о наименьшей смертности при ИМТ около 22.5–25 кг/м² [364], в то время как в более позднем мета-анализе наименьшая смертность была констатирована у лиц с избыточной массой тела [365]. Снижение массы тела также улучшает эффективность антигипертензивной медикаментозной терапии и профиль сердечно-сосудистых факторов риска. Для снижения массы тела следует использовать мультидисциплинарный подход, включающий диетические рекомендации и регулярные физические нагрузки. Программы снижения массы тела не слишком успешны, и их влияние на АД, возможно, переоценивается. Кроме того, краткосрочные результаты часто не удается сохранять в течение длительного времени. В систематическом обзоре исследований у больных диабетом [366] среднее снижение массы тела через 1–5 лет составило 1.7 кг. У паци-

ентов с предиабетом сочетание диеты и физической активности приводило к дополнительному снижению массы тела на 2.8 кг через 1 год и еще на 2.6 кг через 2 года. Хотя эти результаты нельзя назвать впечатляющими, они оказались достаточными для предотвращения трансформации предиабета в диабет [367]. По данным исследования мероприятий по поддержанию здоровья при диабете (AHEAD), при уже развившемся сахарном диабете 2 типа преднамеренное снижение массы тела не уменьшало частоту сердечно-сосудистых событий, поэтому общий контроль факторов риска, вероятно, более значим, чем само по себе снижение массы тела. Снижению массы тела могут способствовать препараты для лечения ожирения, такие как орлистат, и, в большей степени, – бариатрическая хирургия, которая снижает сердечно-сосудистый риск у больных с тяжелым (морбидным) ожирением [368]. Более подробную информацию можно получить в последнем документе, разработанном ESH и Европейской ассоциацией по изучению ожирения [368].

5.1.5 Регулярные физические нагрузки

Эпидемиологические исследования позволяют предполагать, что регулярные аэробные физические нагрузки могут быть полезными как для профилактики и лечения АГ, так и для снижения сердечно-сосудистого риска и смертности. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что аэробные нагрузки на выносливость снижают САД и ДАД в покое на 3,0/2,4 мм рт. ст. в общей популяции и даже на 6,9/4,9 мм рт. ст. у больных АГ [369]. В когортных исследованиях было показано, что даже менее интенсивная и продолжительная, но регулярная физическая активность сопровождается снижением смертности примерно на 20% [370, 371], тот же эффект присущ и количественно измеренному состоянию физической тренированности [372]. Больным АГ следует рекомендовать умеренные аэробные нагрузки (ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде, плавание) продолжительностью не менее 30 минут в течение 5–7 дней в неделю [373]. Показано, что аэробные интервальные тренировки также снижают АД [374]. Недавно вышли обзоры по влиянию на АД других видов физической активности, например, изометрической силовой тренировки (развитие мышечной силы без движений) и динамической силовой тренировки (развитие силы в процессе движения) [375, 376]. Динамическим силовым тренировкам сопутствовало выраженное снижение АД, а также улучшение других показателей обмена веществ, поэтому можно рекомендовать выполнение силовых нагрузок 2–3 раза в неделю. Изометрическая силовая нагрузка не рекомендуется, так как исследований на эту тему очень мало.

5.1.6 Отказ от курения

Курение – один из главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротической этиологии. Хотя в большинстве европейских стран распространенность курения падает (там, где эффективно действует закон о запрете курения), во многих регионах и возрастных группах курение все еще широко практикуется, главным образом, из-за неординарного отношения к отказу от курения в связи с разным уровнем образования [377]. Существуют также данные о неблагоприятном влиянии пассивного курения на здоровье [378]. Курение вызывает острое повышение АД и увеличение частоты сердечных сокращений, которые сохраняются более 15 минут после выкуривания одной сигареты [340] и являются следствием стимуляции симпатической нервной системы на центральный уровень и на уровне нервных окончаний [379]. Параллельно при курении изменяются концентрации катехоламинов в плазме и АД, а также нарушается барорефлекс [379–381]. Исследования с применением СМАД показали, что как у лиц с нормальным АД, так и у нелеченых больных АГ дневное АД оказывается более вы-

соким, чем у некурящих [341, 342, 382]. Хроническое влияние курения на офисное АД не описано [383], и отказ от курения эти показатели не снижает. Помимо влияния на АД, курение является мощным сердечно-сосудистым фактором риска, и отказ от курения, вероятно, – единственное эффективное мероприятие по коррекции образа жизни, служащее профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, инфаркт миокарда и поражение периферических артерий [384–386]. По той причине при каждом контакте с пациентом следует оценивать статус курения и давать больным АГ рекомендации по отказу от него.

Программы по прекращению курения через 1 год оказываются эффективными всего в 20–30%, даже среди мотивированных пациентов [387]. При необходимости следует рекомендовать препараты, облегчающие отказ от курения, например, заместительную терапию никотином, а также бупропион и варенициклин. Мета-анализ 36 исследований, в которых сравнивались отдаленные показатели отказа от курения при приеме бупропиона в сравнении с плацебо, показали повышение вероятности успеха в 1.69 раза (1.53–1.85) [388]. В то же время, доказательств дополнительного эффекта бупропиона при его добавлении к заместительной терапии никотином недостаточно [389]. Частичный агонист никотиновых рецепторов варенициклин продемонстрировал небольшой дополнительный эффект, в сравнении с заместительной терапией никотином и приемом бупропиона [388]. Однако недавно Управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США выпустило предупреждение касательно профиля безопасности варенициклина (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>). Хотя в клинических исследованиях была показана эффективность этих препаратов, они применяются не очень широко из-за побочных эффектов, противопоказаний, низкой приемлемости со стороны больных, высокой стоимости и, во многих странах, отсутствием страхового возмещения.

Предотвращение возврата к курению – краеугольный камень в борьбе с никотиновой зависимостью, однако эта область изучена недостаточно, а существующие данные разочаровывают [388]. Данных в поддержку какого-либо конкретного поведенческого вмешательства крайне мало. Определенных положительных результатов можно ожидать от применения методик, которые фокусируются на выявлении и совладании с ситуациями соблазна закурить, а также от методик, способствующих изменению поведения пациентов, например, мотивирующего интервью. Длительная терапия варенициклином может предотвратить возврат к курению, однако исследования по длительной заместительной терапии никотинсодержащими препаратами не проводились [390].

5.1.7 Краткий обзор рекомендаций по внедрению изменения в образе жизни

Перечисленные далее мероприятия по изменению образа жизни рекомендуются всем больным АГ для снижения АД и/или числа сердечно-сосудистых факторов риска.

5.2 Медикаментозная терапия

5.2.1 Выбор антигипертензивных препаратов

В рекомендациях ESH/ESC 2003 и 2007 гг. [1, 2] было проанализировано большое число рандомизированных исследований антигипертензивной терапии и сделан вывод, что основные преимущества антигипертензивной терапии обусловлены снижением АД как такового и в основном не зависят от того, какие именно препараты для этого назначаются. Хотя время от времени появляются мета-анализы, в которых утверждается превосходство одного класса препаратов перед другим по ряду конечных точек [391–393], это зависит преимущественно от смещенного выбора исследований для анализа. Самые круп-

Внедрение изменений в образе жизни				
Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^{b,d}	Уровень ^{b,e}	Ссылки ^c
Рекомендуется ограничить потребление соли до 5–6 г в сутки	I	A	B	339, 344–346, 351
Рекомендуется ограничить потребление алкоголя до не более чем 20–30 г (по этанолу) в сутки для мужчин и не более чем 10–20 г в сутки для женщин	I	A	B	339, 354, 355
Рекомендуется увеличить потребление овощей, фруктов, молочных продуктов с низким содержанием жира	I	A	B	339, 356–358
В отсутствие противопоказаний рекомендуется снижение массы тела до ИМТ 25 кг/м ² и окружность талии до <102 см у мужчин и <88 см у женщин	I	A	B	339, 363–365
Рекомендуются регулярные физические нагрузки, например, не менее 30 минут умеренной динамической физической активности в течение 5–7 дней в неделю	I	A	B	339, 369, 373, 376
Рекомендуется давать всем курильщикам совет по отказу от курения и предлагать им соответствующие меры помощи	I	A	B	384–386

ИМТ – индекс массы тела.
^aКласс рекомендации. ^bУровень доказательности. ^cСсылки, подтверждающие уровень доказательности. ^dНа основании влияния на АД и/или профиль сердечно-сосудистых факторов риска. ^eНа основании исследований конечных точек

ные из существующих мета-анализов показывают отсутствие клинически значимых различий между разными классами препаратов [284, 394, 395]. По этой причине настоящие рекомендации вновь подтверждают, что диуретики (включая тиазидные, хлорталидон и индапамид), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина, – все они подходят для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, как в виде монотерапии, так и в виде определенных комбинаций. Тем не менее, далее обсуждается ряд относительно недавно появившихся аспектов лечения.

5.2.1.1 Бета-блокаторы

Причины, по которым, в отличие от некоторых других рекомендаций, бета-блокаторы по-прежнему остаются возможным вариантом антигипертензивной терапии, были представлены в рекомендациях ESH/ESC 2007 г. и подробно обсуждались в пересмотренном документе 2009 г. [2,141]. Признавая низкое качество доказательных данных, кохрановский мета-анализ (во многом повторивший мета-анализ 2006 г. тех же авторов) [396, 397] отметил, что бета-блокаторы могут уступать некоторым (но не всем) другим классам препаратов по ряду конечных точек. Конкретнее, они, по-видимому, уступают антагонистам кальция (но не диуретикам и ингибиторам АПФ) по показателям общей смертности и частоте сердечно-сосудистых событий, уступают антагонистам кальция и ингибиторам АПФ по инсультам и эквивалентным антагонистам кальция, ингибиторам АПФ и диуретикам по ИБС. С другой стороны, в крупном мета-анализе, проведенном Law et al., было показано, что начало терапии с бета-блокаторов (I) столь же эффективно, как другие основные классы антигипертензивных средств, предотвращает коронарные исходы и (II) высоко эффективно предотвращает сердечно-сосудистые события у больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, и у больных сердечной недостаточностью [284]. В мета-анализе, выполненном сотрудничающей группой исследователей антигипертензивной терапии, также отмечалось, что частота сердечно-сосудистых конечных точек при лечении бета-блокаторами и/или диуретиками или их комбинацией такая же, как при использовании препаратов других классов [394].

Несколько меньшую эффективность бета-блокаторов в плане профилактики инсульта [284] связывали с их меньшей способностью снижать центральное САД и пульсовое давление [398, 399]. Однако меньшая профилактическая эффективность в отношении инсульта присуща и ингибиторам АПФ [284], хотя последние, по имеющимся публикациям, снижают центральное АД лучше, чем бета-блокаторы [398]. По-видимому, бета-блокаторы также (I)

имеют больше побочных эффектов, хотя в ходе двойных слепых исследований отличия от других препаратов в этом плане оказались менее выраженными, [400] и (II) несколько менее эффективны, чем ингибиторы РАС и антагонисты кальция в плане замедления или отсрочки поражения органов-мишеней, например, ГЛЖ, толщины комплекса интима-медия в сонных артериях, аортальная жесткость и ремоделирование мелких артерий [141]. Кроме того, бета-блокаторы способствуют прибавке массы тела [401] и, особенно в комбинации с диуретиками, способствуют развитию диабета у предрасположенных пациентов [402]. Возможно, последний феномен был преувеличен, в связи с тем, что в анализ всех исследований включали только больных без диабета или с уровнем гликемии <7,0 ммоль/л, игнорируя тот факт, что у существенного числа больных с исходным диагнозом диабета этот диагноз в конце исследования не подтверждался. Это совершенно очевидно уменьшает значение лекарственного диабета и заставляет сомневаться в правильности определения диабета, которое использовалось в вышеупомянутом анализе [403]. Некоторые ограничения традиционных бета-блокаторов отсутствуют у ряда вазодилатирующих бета-блокаторов, таких как целипролол, карведилол и небиволол, шире применяющихся сегодня, лучше снижающих центральное пульсовое давление и аортальную жесткость, чем атенолол или метопролол [404–406], и меньше влияющих на чувствительность к инсулину, чем метопролол [407, 408]. Недавно было показано, что небиволол не ухудшает толерантность к глюкозе, в сравнении с плацебо, а также в комбинации с гидрохлортиазидом [409]. И карведилол, и небиволол хорошо проявили себя в РКИ, хотя больше при сердечной недостаточности, чем при АГ [410]. Наконец, недавно было описано, что бета-блокаторы не повышают, а даже снижают риск обострений и смертность при хронической обструктивной болезни легких [411].

5.2.1.2 Диуретики

Диуретики оставались краеугольным камнем антигипертензивной терапии как минимум с момента появления первого отчета Объединенного Национального комитета (JNC) в 1977 г. [412] и первого отчета ВОЗ в 1978 г. [413]. В 2003 г. они по-прежнему позиционировались как единственные препараты первой линии для начала лечения как в отчете JNC-7 [264], так и рекомендациях ВОЗ/Международного общества гипертонии [55, 264]. При широком назначении тиазидных диуретиков следует учитывать наблюдение, сделанное в исследовании по предотвращению сердечно-сосудистых событий на комбинированной терапии у больных систолической гипертонией (ACCOMPLISH) [414]: комбинация диуретиков с ингибитором АПФ менее эффективно уменьшала частоту

ту сердечно-сосудистых событий, чем комбинация того же ингибитора АПФ с антагонистом кальция. Эти интересные результаты исследования ACCOMPLISH будут обсуждаться в разделе 5.2.2, однако они нуждаются в воспроизведении, ведь ни в одном другом рандомизированном исследовании существенное превосходство антагониста кальция перед диуретиком показано не было. Следовательно, данные исследования ACCOMPLISH не выглядят достаточно значимыми, чтобы исключать диуретики из препаратов первой линии.

Кроме того, было оспорено утверждение, что такие диуретики, как хлорталидон или индапамид, более предпочтительны, чем традиционные тиазидные диуретики типа гидрохлортиазида [271]. Утверждалось, что данных, подтверждающих преимущества начальной терапии малыми дозами гидрохлортиазида в отношении клинических конечных точек, не существует [271]. Однако это мнение не подтвердилось при более всестороннем анализе существующих фактов [332, 415]. В мета-анализах, в которых был сделан вывод, что гидрохлортиазид хуже снижает амбулаторное АД, чем другие препараты, или уменьшает частоту конечных точек хуже, чем хлорталидон [416, 417], было включено ограниченное число исследований, а прямые сравнительные исследования разных диуретиков в них вообще не вошли (крупных рандомизированных исследований по этому вопросу нет). В исследовании по коррекции множественных факторов риска (MRFIT) сравнение хлорталидона и гидрохлортиазида проводилось без рандомизации; кроме того, хлорталидон применялся в более высоких дозах, чем гидрохлортиазид [418]. Следовательно, рекомендаций по выбору какого-то конкретного препарата из группы диуретиков нет.

Установлено, что спиронолактон оказывает положительный эффект при сердечной недостаточности [419] и, хотя он никогда не изучался в РКИ по АГ, его можно назначать как препарат третьей или четвертой линии (см. раздел 6.14). Он будет эффективен и при лечении недиагностированных случаев первичного гиперальдостеронизма. Эплеренон также продемонстрировал положительный эффект при сердечной недостаточности и может использоваться как альтернатива спиронолактону [420].

5.2.1.3 Антагонисты кальция

Те же авторы, которые подняли вопрос о возможном относительном увеличении коронарных событий при лечении антагонистами кальция, впоследствии и сняли с них это подозрение. Результаты некоторых мета-анализов позволяют предполагать, что эти препараты могут быть несколько эффективнее для профилактики инсульта [284, 394, 421]. Однако остается неясным, с чем это может быть связано: со специфическим протективным влиянием на церебральный кровоток или с несколько лучшим или более равномерным контролем АД при лечении препаратами этого класса [141]. Открытым остается и вопрос о том, являются ли антагонисты кальция менее эффективными препаратами, чем диуретики, бета-блокаторы и ингибиторы АПФ в плане профилактики развития сердечной недостаточности. В самом крупном из проведенных мета-анализов [284] антагонисты кальция уменьшали развитие новых случаев сердечной недостаточности примерно на 20%, по сравнению с плацебо, но они примерно на 20% уступали диуретикам, бета-блокаторам и ингибиторам АПФ (а это означает, что частота новых случаев сердечной недостаточности уменьшилась не на 24%, а на 19%). Меньший эффект антагонистов кальция на впервые возникшую сердечную недостаточность может также быть следствием дизайна исследований, приведших к такому заключению, согласно которому больным, рандомизированным на прием антагонистов кальция, не назначали или отменяли препараты, крайне важные для лечения сердечной недостаточности, такие как

диуретики, бета-блокаторы и ингибиторы АПФ [422]. На деле же во всех исследованиях, дизайн которых разрешал или рекомендовал одновременный прием диуретиков, бета-блокаторов или ингибиторов АПФ [269, 299, 301, 423], антагонисты кальция не уступали препаратам сравнения по эффективности профилактики сердечной недостаточности. В нескольких контролируемых исследованиях антагонисты кальция продемонстрировали более высокую эффективность, чем бета-блокаторы, в отношении замедления прогрессирования атеросклероза сонных артерий и уменьшения гипертрофии левого желудочка (см. разделы 6.11.4 и 6.12.1).

5.2.1.4 Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину

Оба класса препаратов относятся к наиболее широко применяющимся для антигипертензивной терапии. Результаты нескольких мета-анализов позволили предположить, что ингибиторы АПФ могут несколько уступать препаратам других классов по профилактике инсульта [284, 395, 421], а блокаторы рецепторов к ангиотензину могут уступать ингибиторам АПФ по профилактике инфаркта миокарда [424] и снижению общей смертности [393]. Гипотеза, возникшая в ходе этих мета-анализов, не подтвердилась результатами крупного исследования глобальных конечных точек при продолжении монотерапии телмисартаном и в комбинации с рамиприлом (ONTARGET), в котором проводилось прямое сравнение конечных точек при лечении ингибитором АПФ рамиприлом и блокатором рецепторов ангиотензина телмисартаном (раздел 5.2.2.2). Исследование ONTARGET показало, что телмисартан статистически значимо не уступает рамиприлу по частоте основных сердечных конечных точек, инсультов и по общей смертности. В ходе ONTARGET также была развенчана гипотеза о том, что имеющаяся у телмисартана активность в отношении пролифератор-активируемых пероксисомальных рецепторов (PPAR) может сделать этот препарат более эффективным для профилактики или отсрочивания развития диабета. Частота впервые выявленного диабета в группах телмисартана и рамиприла в исследовании ONTARGET была одинаковой.

Несколько позже появилась гипотеза о связи блокаторов рецептора ангиотензина с развитием онкологических заболеваний [425]. В дальнейшем намного более крупный мета-анализ, куда вошли все основные рандомизированные исследования по всем главным представителям этого класса, не выявил увеличения частоты злокачественных опухолей [426]; впрочем, никаких предпосылок для этого с патогенетической точки зрения и не было [427]. К хорошо известным дополнительным свойствам ингибиторов АПФ и блокаторов рецептора ангиотензина относится только им присущий эффект снижения протеинурии (см. раздел 6.9), а также улучшение исходов при хронической сердечной недостаточности (раздел 6.11.2).

5.2.1.5 Ингибиторы ренина

Алискирен, прямой ингибитор ренина, действующий в месте его активации, может применяться для лечения больных АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Имеющиеся на сегодня данные показывают, что монотерапия алискиреном снижает САД и ДАД у молодых и пожилых больных АГ [428]. Однако его антигипертензивный эффект выше при назначении в комбинации с тиазидным диуретиком, блокатором других звеньев РААС или антагонистом кальция [429, 430]. Длительное назначение препарата в рамках комбинированной терапии может благоприятно влиять (I) на бессимптомное поражение органов-мишеней, например, протеинурию [431], или (II) на прогностические биомаркеры сердечной недостаточности, например, натрийуретические пептиды В-типа [432].

Исследований по влиянию алискирена на сердечно-сосудистую и почечную заболеваемость и смертность при АГ нет. Крупномасштабное исследование у больных диабетом – исследование алискирена с кардиоренальными конечными точками при диабете 2 типа (ALTTITUDE), в котором алискирен добавляли к блокатору РАС – недавно было прекращено: у этих больных из группы высокого риска сердечно-сосудистых и почечных событий повышалась частота нежелательных явлений, почечных осложнений (ТСБП и почечная летальность), гиперкалиемии и гипотонии [433]. По этой причине данная тактика лечения противопоказана в конкретных ситуациях, сходных с противопоказаниями к применению комбинации ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина, установленными в исследовании ONTARGET (см. раздел 5.2.2) [331]. Другое крупномасштабное рандомизированное контролируемое исследование алискирена для профилактики основных сердечно-сосудистых событий у пожилых (APOLLO), в котором алискирен применяли в виде моно- или комбинированной терапии с тиазидным диуретиком или блокатором кальциевых каналов, также было остановлено, хотя признаков ухудшения в группе алискирена не было. В ближайшем будущем никаких исследований антигипертензивной терапии на основе алискирена с оценкой твердых клинических конечных точек не ожидается. При добавлении алискирена к стандартной терапии сердечной недостаточности положительного эффекта в отношении смертности и госпитализации не наблюдалось [434].

5.2.1.6 Другие антигипертензивные препараты

Препараты центрального действия и блокаторы альфа-рецепторов также относятся к эффективным антигипертензивным средствам. В настоящее время они чаще всего назначаются в составе комбинаций из нескольких препаратов. Альфа-блокатор доксазосин использовался для эффективной терапии третьей линии в англоскандинавском исследовании сердечных исходов (ASCOT). Это будет подробно обсуждаться в разделе по резистентной АГ (6.14).

5.2.1.7 Антигипертензивные препараты и межвизитная вариабельность артериального давления

Недавно внимание исследователей привлекла ассоциация между изменчивостью значений АД у одного и того же пациента в ходе разных посещений врача (визитов) на фоне антигипертензивной терапии и частотой сердечно-сосудистых событий, в частности, инсульта у больных из группы высокого риска [435]. У коронарных больных с АГ стабильный контроль АД на разных визитах сопровождается меньшей частотой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, независимо от среднего уровня АД [436]. Однако в исследовании ELSA у больных мягкой АГ с низким сердечно-сосудистым риском предиктором прогрессирования атеросклероза сонных артерий и частоты сердечно-сосудистых событий было среднее АД на фоне лечения, а не межвизитные колебания [437]. Таким образом, нельзя считать однозначно доказанным клиническое значение межвизитной вариабельности АД у пациентов, получающих лечение, по сравнению со средними значениями АД за длительный отрезок времени.

Анализ результатов исследования ASCOT свидетельствуют о том, что межвизитная вариабельность АД при лечении комбинацией антагониста кальция и ингибитора АПФ может быть меньше, чем при комбинированной терапии бета-блокатором и диуретиком [438]. Кроме того, в мета-анализе нескольких исследований было сделано заключение, что межвизитная вариабельность АД более выражена у больных, получающих бета-блокаторы, чем препараты других классов [439, 440]. И все же причина, лежащая в основе межвизитной вариабельности АД

неизвестна – зависит ли она действительно от фармакотерапии или же является маркером приверженности к лечению. Вышеупомянутые мета-анализы основывали свои результаты на вариабельности АД у разных больных (т.е., на диапазоне колебания АД на фоне лечения в группе в целом), но не на вариабельности АД у одного и того же пациента. Использование вариабельности АД у разных больных как суррогатного маркера вариабельности у одного и того же больного в целях классификации антигипертензивных препаратов на препараты с большими или меньшими межвизитными колебаниями АД или с более или менее стабильным контролем АД [439, 440] представляется неоправданным, так как существуют расхождения между двумя параметрами [441]. Кроме того, несмотря ни на какие возможные корреляции, два этих типа вариабельности вряд ли отражают одни и те же феномены [442]. В практическом отношении до тех пор, пока в новых крупномасштабных исследованиях не будет проанализирована межвизитная вариабельность АД у одного и того же пациента, вариабельность между разными пациентами не следует использовать как критерий выбора антигипертензивных препаратов. Однако она остается интересным объектом для будущих исследований.

5.2.1.8 Нужно ли располагать антигипертензивные препараты в порядке предпочтения?

Как только достигнуто согласие, что: (i) основным механизмом пользы антигипертензивной терапии является само по себе снижение АД (ii) влияние разных препаратов на связанные с АГ исходы одинаково или различается лишь в минимальной степени (iii) предсказать тип исхода у конкретного больного невозможно и (iv) все классы антигипертензивных средств имеют свои преимущества и противопоказания (таблица 14), становится ясно, что универсальное ранжирование препаратов для снижения АД не основано на доказательствах [141, 443]. Вместо того, чтобы заниматься универсальным ранжированием, рабочая группа решила подтвердить (с наименьшими изменениями) таблицу из рекомендаций ESH/ESC 2007 г. [2] с указанием препаратов, целесообразных в конкретных ситуациях, учитывая при этом, что некоторые классы лекарств использовались предпочтительно в исследованиях конкретных клинических ситуаций или показали более заметную эффективность при конкретных разновидностях поражения органов-мишеней (подробные доказательные данные см. в публикации Mancía et al.) [2] (таблица 15). Нет никаких доказательств того, что препарат следует выбирать с учетом возраста или пола (за исключением мер предосторожности при назначении ингибиторов РАС женщинам, способным к деторождению, из-за возможного тератогенного действия) [444, 445]. В любом случае, врачи должны обращать внимание на побочные эффекты лекарств, даже чисто субъективного характера, так как они сильнее всего влияют на приверженность терапии. При необходимости следует корректировать дозы или выбирать другие препараты, чтобы наилучшим образом сочетать эффективность и переносимость.

5.2.2 Монотерапия и комбинированная терапия

5.2.2.1 «За» и «против» двух подходов

В рекомендациях ESH/ESC 2007 г. подчеркивалось, что, независимо от вида препарата, монотерапия может эффективно снизить АД лишь у ограниченного числа больных АГ, а большинству пациентов для достижения контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов [2]. Следовательно, вопрос заключается не в том, нужна ли комбинированная терапия, а в том, нужно ли всегда сначала пробовать монотерапию или же можно начинать лечение с комбинации, и если да, то когда.

Очевидное преимущество начальной монотерапии – это назначение одного препарата, что позволяет оце-

Таблица 14. Абсолютные и относительные противопоказания к применению антигипертензивных препаратов

Препарат	Абсолютное противопоказание	Относительное противопоказание
Диуретики (тиазидные)	Подагра	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Беременность Гиперкальциемия Гипокалиемия
Бета-блокаторы	Бронхиальная астма АВ блокада (2 или 3 степени)	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Спортсмены и физически активные пациенты Хроническая обструктивная болезнь легких (кроме вазодилатирующих бета-блокаторов)
Антагонисты кальция (дигидропиридиновые)		Тахикардия Сердечная недостаточность
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	АВ блокада (2 или 3 степени, трифасцикулярная блокада) Тяжелое нарушение функции левого желудочка Сердечная недостаточность	
Ингибиторы АПФ	Беременность Ангioneвротический отек Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	Женщины, способные к деторождению
Блокаторы рецепторов ангиотензина	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	Женщины, способные к деторождению
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	Острая или тяжелая почечная недостаточность (рСКФ <30 мл/мин) Гиперкалиемия	

Таблица 15. Препараты, предпочтительные в конкретных обстоятельствах

Клиническая ситуация	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	Ингибитор АПФ, антагонист кальция, БРА
Бессимптомный атеросклероз	Антагонист кальция, ингибитор АПФ
Микроальбуминурия	Ингибитор АПФ, БРА
Нарушение функции почек	Ингибитор АПФ, БРА
Сердечно-сосудистое событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
Инфаркт миокарда в анамнезе	Бета-блокатор, ингибитор АПФ, БРА
Стенокардия	Бета-блокатор, антагонист кальция
Сердечная недостаточность	Диуретик, бета-блокатор, ингибитор АПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	Бета-блокаторы
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА, ингибитор АПФ, бета-блокатор или антагонист минералокортикоидных рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков	Бета-блокаторы, недигидропиридиновый антагонист кальция
ТСБП/протеинурия	Ингибитор АПФ, БРА
Периферическое поражение артерий	Ингибитор АПФ, антагонист кальция
Прочее	
ИСАГ (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, антагонист кальция
Метаболический синдром	Ингибитор АПФ, БРА, антагонист кальция
Сахарный диабет	Ингибитор АПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, бета-блокатор, антагонист кальция
Негроидная раса	Диуретик, антагонист кальция

АПФ – ангиотензинпревращающий фермента, БРА – блокатор рецептора ангиотензина, АД – артериальное давление, ТСБП – терминальная стадия болезни почек, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

нить именно его эффективность и побочные действия. Недостатки же заключаются в том, что, когда монотерапия неэффективна или недостаточно эффективна, то поиск другой, более эффективной или лучше переносящейся монотерапии, может быть неприятным, разочаровывающим процессом, снижающим приверженность лечению. Кроме того, мета-анализ более 40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых

двух классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата [446]. Преимущества начальной комбинированной терапии – это более быстрый ответ у большого числа пациентов (что потенциально хорошо для больных высокого риска), более высокая вероятность достижения целевого АД у больных с высокими значениями АД и меньшая вероятность ухудшения при-

верженности терапии при многочисленных сменах препаратов. Действительно, недавно проведенный опрос показал, что пациенты, получающие комбинированную терапию, реже отказываются от лечения, чем больные, которым назначена любая монотерапия [447]. Еще одно преимущество – наличие физиологической и фармакологической синергидности между препаратами разных классов, что может не только лежать в основе более выраженного снижения АД, но вызывать меньше побочных эффектов и давать более выраженные преимущества, чем один препарат. Недостаток начальной комбинированной фармакотерапии заключается в том, что один из препаратов (неизвестно, какой именно) может быть неэффективным.

В целом, можно еще раз подтвердить предложение, сформулированное в рекомендациях ESH/ESC 2007 г. [2], о целесообразности начала лечения с комбинации препаратов у больных из группы высокого риска или с очень высоким исходным АД.

Если терапию начинают с одного или с комбинации двух препаратов, их дозы можно постепенно увеличивать, при необходимости, до достижения целевого АД. Если на комбинации двух препаратов в полных дозах целевое АД не достигается, можно перевести пациента на другую комбинацию из двух препаратов или добавить третий препарат. Однако в случаях резистентной АГ при добавлении каждого нового препарата нужно внимательно отслеживать результат и любой явно неэффективный или минимально эффективный препарат следует заменять, а не сохранять автоматически в рамках постепенного усиления многокомпонентной фармакотерапии (рисунок 3).

5.2.2.2 Предпочтительные лекарственные комбинации

О том, какие комбинации препаратов эффективно снижают сердечно-сосудистые конечные точки, можно судить лишь по косвенным данным рандомизированных исследований. Среди большого числа РКИ по антигипертензивной терапии лишь в трех систематически применялась конкретная комбинация из двух препаратов хотя бы в одной из групп. В исследовании ADVANCE сравнивали комбинацию ингибитора АПФ и диуретика с плацебо (и то, и другое добавляли к уже проводимой фоновой терапии) [276]. В исследовании FEVER сравнивали комбинацию антагониста кальция и диуретика с монотерапией диуретиком (плюс плацебо) [269]. В исследовании ACCOMPLISH сравнивали один и тот же ингибитор АПФ в комбинации либо с диуретиком, либо с антагонистом кальция [414]. Во всех остальных работах лечение в каждой группе начинали с монотерапии, а затем части боль-

ных назначали дополнительный препарат (иногда не один). В некоторых исследованиях второй препарат выбирал исследователь среди тех препаратов, которые не использовались в другой терапевтической группе, как это было, например, в исследовании антигипертензивной и гиполипидемической терапии для профилактики инфаркта миокарда (ALLHAT) [448].

С учетом этого важного замечания, из таблицы 16 можно видеть, что, за исключением, блокатора рецепторов ангиотензина и антагониста кальция (никогда систематически не использовавшихся в исследовании с конечными точками), все комбинации применялись как минимум в одной группе активной терапии в плацебо-контролируемых исследованиях. При этом в группе активной терапии были продемонстрированы существенные преимущества [269, 276, 287, 296, 449–454]. В исследованиях со сравнением разных режимов у меньшего или большего процента пациентов применялись все комбинации, без существенных различий в эффективности [186, 445, 448, 455, 456, 458–461]. Единственным исключением служат два исследования, где большая часть пациентов получила либо комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина и диуретик, либо комбинацию антагониста кальция с ингибиторами АПФ [423, 457]. Обе эти комбинации превосходили комбинацию бета-блокатора с диуретиком по снижению числа сердечно-сосудистых событий.

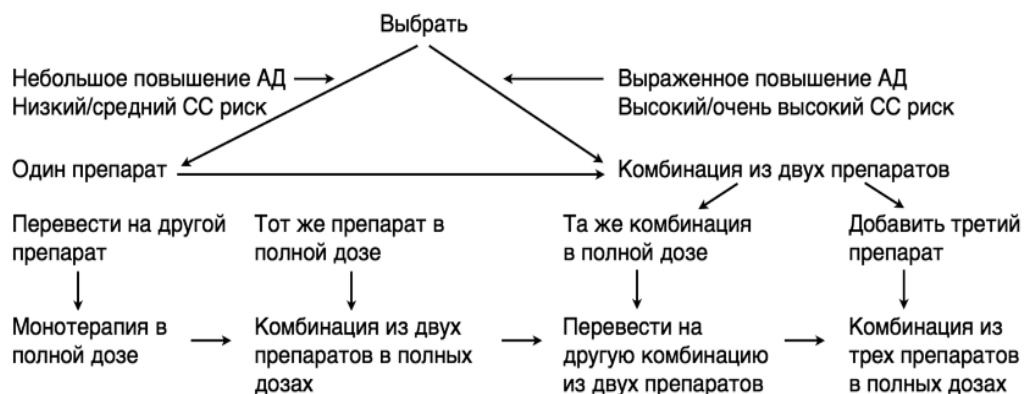
Следует признать, что в ряде других исследований комбинация бета-блокатора с диуретиком была столь же эффективна, как и другие комбинации [448, 455, 460, 461], а в трех исследованиях – более эффективна, чем плацебо [449, 453, 454]. Однако, на фоне применения комбинации бета-блокатора и диуретика, по-видимому, чаще, чем на других комбинациях, регистрируются новые случаи впервые выявленного диабета у предрасположенных к нему лиц [462].

В единственном исследовании с прямым сравнением двух комбинаций у всех пациентов (ACCOMPLISH) [414] было выявлено значимое превосходство комбинации ингибитора АПФ с антагонистом кальция перед комбинацией ингибитора АПФ с диуретиком, хотя АД в двух группах не различалось. Эти неожиданные результаты нуждаются в воспроизведении, так как сравнительные исследования терапии на основе антагониста кальция с терапией на основе диуретика никогда не обнаруживали преимуществ антагониста кальция. Тем не менее, необходимо изучить вероятность того, что результаты исследования ACCOMPLISH могут быть обусловлены более эффективным снижением центрального АД под влиянием блокатора РАС и антагониста кальция [398, 399, 464].

Единственная комбинация, которую, судя по результатам исследований, рекомендовать нельзя, – это комбина-

Рисунок 3. Сравнение тактики монотерапии и комбинированной фармакотерапии для достижения целевого АД.

Во всех случаях, когда целевое АД не достигнуто, нужно переходить от менее интенсивной к более интенсивной терапевтической тактике.



АД – артериальное давление, СС – сердечно-сосудистый

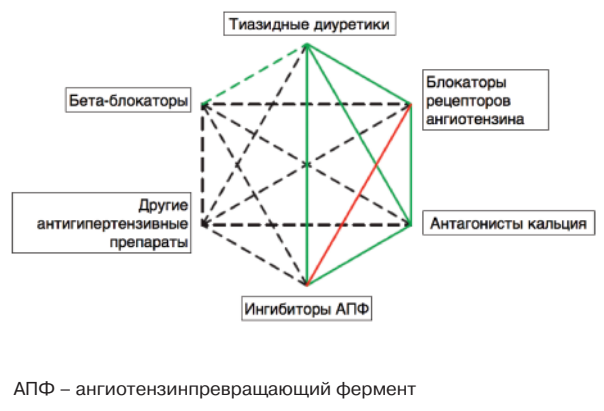
Таблица 16. Основные лекарственные комбинации, использовавшиеся в исследованиях антигипертензивной терапии в рамках постепенно усиления терапии путем добавления препарата или после рандомизации на применение комбинации

Исследование	Препарат сравнения	Тип больных	Разница САД (мм рт. ст.)	Результаты
Комбинация ингибитора АПФ и диуретика				
PROGRESS ²⁹⁶	Плацебо	Инсульт или ТИА в анамнезе	-9	Инсульт: -28% ($p<0.001$)
ADVANCE ²⁷⁶	Плацебо	Диабет	-5.6	Микро-/макрососудистые события: -9% ($p=0.04$)
HVET ²⁸⁷	Плацебо	Больные АГ в возрасте ≥ 80 лет	-15	СС события: -34% ($p<0.001$)
CAPP ⁴⁵⁵	ББ + диуретик	Больные АГ	+3	СС события: +5% (НЗ)
Комбинация блокатора рецепторов ангиотензина и диуретика				
SCOPE ⁴⁵⁰	Диуретик + плацебо	Больные АГ в возрасте ≥ 70 лет	-3.2	Нефатальные инсульты: -28% ($p=0.04$)
LIFE ⁴⁵⁷	ББ + диуретик	Больные АГ с ГЛЖ	-1	Инсульт: -26% ($p<0.001$)
Комбинация антагониста кальция и диуретика				
FEVER ²⁶⁹	Диуретик + плацебо	Больные АГ	-4	СС события: -27% ($p<0.001$)
ELSA ¹⁸⁶	ББ + диуретик	Больные АГ	0	Разница по СС событиям НЗ
CONVINCE ⁴⁵⁸	ББ + диуретик	Больные АГ с факторами риска	0	Разница по СС событиям НЗ
VALUE ⁴⁵⁶	БРА + диуретик	Больные АГ высокого риска	-2.2	СС события: -3% (НЗ)
Комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция				
SystEur ⁴⁵¹	Плацебо	Пожилые с ИСАГ	-10	СС события: -31% ($p<0.001$)
SystChina ⁴⁵²	Плацебо	Пожилые с ИСАГ	-9	СС события: -37% ($p<0.004$)
NORDIL ⁴⁶¹	ББ + диуретик	Больные АГ	+3	Разница по СС событиям НЗ
INVEST ⁴⁵⁹	ББ + диуретик	Больные АГ с ИБС	0	Разница по СС событиям НЗ
ASCOT ⁴²³	ББ + диуретик	Больные АГ с факторами риска	-3	СС события: -16% ($p<0.001$)
ACCOMPLISH ⁴¹⁴	ИАПФ + диуретик	Больные АГ с факторами риска	-1	СС события: -21% ($p<0.001$)
Комбинация бета-блокатора и диуретика				
Coore & Warrender ⁴⁵³	Плацебо	Пожилые больные АГ	-18	Инсульт: -42% ($p<0.03$)
SHEP ⁴⁴⁹	Плацебо	Пожилые с ИСАГ	-13	Инсульт: -36% ($p<0.001$)
STOP ⁴⁵⁴	Плацебо	Пожилые больные АГ	-23	СС события: -40% ($p=0.003$)
STOP ²⁴⁶⁰	ИАПФ или АК	Больные АГ	0	Разница по СС событиям НЗ
CAPP ⁴⁵⁵	ИАПФ + диуретик	Больные АГ	-3	СС события: -5% (НЗ)
LIFE ⁴⁵⁷	БРА + диуретик	Больные АГ с ГЛЖ	+1	Инсульт: +26% ($p<0.001$)
ALLHAT ⁴⁴⁸	ИАПФ + ББ	Больные АГ с факторами риска	-2	Разница по СС событиям НЗ
ALLHAT ⁴⁴⁸	АК + ББ	Больные АГ с факторами риска	-1	Разница по СС событиям НЗ
CONVINCE ⁴⁵⁸	АК + диуретик	Больные АГ с факторами риска	0	Разница по СС событиям НЗ
NORDIL ⁴⁶¹	ИАПФ + АК	Больные АГ	-3	Разница по СС событиям НЗ
INVEST ⁴⁵⁹	ИАПФ + АК	Больные АГ с ИБС	0	Разница по СС событиям НЗ
ASCOT ⁴²³	ИАПФ + АК	Больные АГ с факторами риска	+3	СС события: +16% ($p<0.001$)
Комбинация двух блокаторов РАС/ингибитора АПФ + блокатора рецепторов ангиотензина или блокатора РАС + ингибитора ренина				
ONTARGET ⁴⁶³	ИАПФ или БРА	Больные высокого риска	-3	Увеличение почечных событий
ALTITUDE ⁴³³	ИАПФ или БРА	Больные СД высокого риска	-1.3	Увеличение почечных событий

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецептора ангиотензина, ББ – бета-блокатор, АК – антагонист кальция, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СС – сердечно-сосудистый, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертония, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, НЗ – незначима, РАС – ренин-ангиотензиновая система, ТИА – транзиторная ишемическая атака

Рисунок 4. Возможные комбинации классов

антигипертензивных препаратов. Зеленые сплошные линии – предпочтительные комбинации, зеленые пунктирные линии – целесообразные комбинации (с некоторыми ограничениями), черные пунктирные линии – возможные, но менее изученные комбинации, красная сплошная линия – не рекомендуемая комбинация. Хотя верапамил и дилтиазем иногда применяются вместе с бета-блокатором для контроля желудочкового ритма при постоянной форме фибрилляции предсердий, обычно с бета-блокаторами следует комбинировать только дигидропиридиновые антагонисты кальция.



ция двух разных блокаторов PАС. Данные исследования ONTARGET [331,463] о том, что комбинированная терапия ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина сопровождается значительным увеличением числа случаев ТСБП, недавно были подтверждены в исследовании ALTITUDE у больных диабетом [433]. Оно было преждевременно остановлено из-за увеличения числа ТСБП и инсультов в группе, в которой к уже проводимой терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина добавляли ингибитор ренина алискирен. Следует, однако, ответить, что уровни АД в исследовании ALTITUDE не столь тщательно мониторировались на предмет развития гипотонии. Наиболее широко используемые двухкомпонентные комбинации препаратов показаны на схеме на рисунке 4.

5.2.2.3 Комбинации фиксированных доз или комбинированные препараты

Как и в предыдущих, в рекомендациях ESH/ESC 2013 г. поощряется применение комбинаций из фиксированных доз двух антигипертензивных препаратов в одной таблетке, так как уменьшение числа таблеток, которые ежедневно должен принимать пациент, улучшает приверженность лечению (которая при АГ, к сожалению, низка) и улучшает контроль АД [465, 466]. Такой подход сейчас легче реализовать благодаря наличию различных комбинаций одних и тех же компонентов в разных дозах, что сводит к минимуму одно из неудобств, а именно – невозможность увеличить дозу одного из препаратов независимо от другого. Сказанное относится также и к комбинациям фиксированных доз трех препаратов (обычно это блокатор PАС, антагонист кальция и диуретик), которых появляется все больше. Существует и так называемая «мультипланшетка», т.е., комбинация фиксированных доз нескольких антигипертензивных препаратов со статином и небольшой дозой аспирина, в основе которой лежит факт, что у больных АГ часто имеется дислипидемия и нередко – высокий сердечно-сосудистый риск [12, 13]. Одно из исследований показало, что объединенные в одной мультипланшетке разные препараты сохраняют все или большинство своих обычных эффектов [467]. Однако упрощение лечения с помощью подобного подхода целесообразно лишь в тех случаях, если предварительно у конкретного пациента была установлена необходимость в применении каждого из компонентов мультипланшетки [141].

5.2.3 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения и выбору препаратов

Тактика лечения и выбор препаратов			
Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Диуретики (тиазиды, хлорталидон и индапамид), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, – все они подходят и рекомендуются для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, либо в виде монотерапии или в определенных комбинациях друг с другом	I	A	284, 332
Некоторые препараты целесообразно считать предпочтительными для конкретных ситуаций, так как они использовались в этих ситуациях в клинических исследованиях или продемонстрировали более высокую эффективность при конкретных типах поражения органов-мишеней	IIa	C	-
У больных с очень высоким исходным АД или имеющим высокий сердечно-сосудистый риск может быть целесообразным начинать антигипертензивную терапию с комбинации из двух препаратов	IIb	C	-
Комбинация из двух блокаторов РАС не рекомендуется и должна отменяться	III	A	331, 433, 463
Целесообразно применять и другие комбинации, которые могут быть эффективными в зависимости от степени снижения АД. Однако предпочтительными являются комбинации, которые показали эффективность в клинических исследованиях	IIa	C	-
Комбинации двух антигипертензивных препаратов в фиксированных дозах в одной таблетке могут быть рекомендованы и предпочтительны, так как уменьшение числа ежедневных таблеток улучшает приверженность лечению, которая у больных АГ низкая	IIb	B	465

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АД – артериальное давление, РАС – ренин-ангиотензиновая система.
^аКласс рекомендации. ^бУровень доказательности.
^сСсылки, подтверждающие уровень доказательности

Список литературы опубликован на сайте *con-med.ru*
 Продолжение рекомендаций читайте в журнале «Системные гипертензии» №4, 2013.

Блокаторы кальциевых каналов III поколения при лечении артериальной гипертензии

А.М.Шилов

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Резюме

В настоящем обзоре суммированы данные об эффективности блокаторов кальциевых каналов (БКК) при лечении артериальной гипертензии (АГ). Лерканидипин – БКК III поколения, характеризующийся выраженной вазоселективностью, длительным периодом гипотензивного действия и положительными метаболическими эффектами, обладает органопротективными свойствами, это препарат с минимальными побочными эффектами по сравнению с другими БКК, что обеспечивает его хорошую переносимость и приверженность больных лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы кальциевых каналов, лерканидипин.

Third-generation calcium channel blockers in the treatment of arterial hypertension

A.M.Sbilov

Summary

This review summarizes data on the efficacy of calcium channel blockers (CCBs) in treating hypertension. Lercanidipine is a third-generation CCB characterized by a marked vasoselectivity, a long-lasting antihypertensive activity, and positive metabolic effects, organ protective properties, and minimal adverse reactions as compared to other CCBs, ensuring its good tolerability and patient compliance with treatment.

Key words: hypertension, calcium channel blockers, Lercanidipine.

Сведения об авторе

Шилов Александр Михайлович – проф., д-р мед. наук, зав. каф. неотложных состояний в клинике внутренних болезней ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: Alexmsbilov@mail.ru

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) занимают одну из ведущих позиций в клинической практике лечения артериальной гипертензии (АГ). На протяжении более 35 лет применения в терапии сердечно-сосудистых заболеваний БКК показали высокую гипотензивную и профилактическую эффективность в отношении мозговых инсультов и обострений ИБС (острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда). В США один из представителей этого класса амлодипин входит в десятку наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов (ЛП). По своему химическому строению БКК представляют весьма разнообразную группу лекарственных средств, общим свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении кальциевых каналов. Эффективность БКК обусловлена уменьшением чувствительности артериальных сосудов к эндогенным влияниям норадреналина, вазопрессина, гистамина, серотонина, ацетилхолина, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и артериального давления (АД). Характеризуясь хорошей переносимостью, БКК в клинической практике обладают весьма широким спектром фармакологических эффектов – антигипертензивным, антиангинальным (антиишемическим), антиаритмическим, антитромботическим, антиатерогенным, – что суммарно способствует достоверному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1–14].

АГ, являясь одним из основных модифицируемых рисков в прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности, занимает ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

В настоящее время БКК рассматриваются как одна из основных групп ЛП в лечении АГ; эффективность которых была подтверждена данными ряда завершившихся исследований ASCOT, ACCOMPLISH, ALLHAT, результаты которых легли в основу международных рекомендаций по лечению АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии [14].

Кальций занимает доминирующее положение в регуляции функционирования разных отделов сердечно-сосудистой системы (ССС). Ионы кальция Ca^{++} по биологическому закону единообразия действия выполняют ключевую роль в реализации функций разных отделов ССС: контролируют частоту ритма, сердечную деятельность как насос, через возбуждение пейсмекерных и увеличение скорости проведения возбуждения в специализированных клетках сердца; сократительную функцию миоцитов – структурных клеточных единиц ССС.

Кинетика Ca^{++} внутри клетки, механизмы его обмена через каналы с внеклеточной средой и функционирования кальциевых насосов регламентируются тремя клеточными мембранными системами: сарколеммой, саркоплазматическим ретикуломом (СПР) и митохондриями (рис. 1). Особое внимание заслуживают механизмы входа Ca^{++} через сарколеммальные потенциалзависимые и рецепторно-оперативные каналы. Кальциевый ток имеет определяющее значение для формирования и поддержания продолжительности потенциала действия, участвует в генерации активности водителя ритма, стимуляции сокращений миокардиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Ионные каналы – белковые образования – представлены как «пора» на поверхности клеточной мембраны. Кальциевые каналы высокоселективны для ионов Ca^{++} , имеют на входе отрицательно заряженные участки, величина и плотность которых действуют как селективный фильтр для кальциевых катионов. Внутри каналов имеются вольтаж-чувствительные образования – сенсоры, определяющие открытие и закрытие канала на всем протяжении в зависимости от знака вольтажа (положительный или отрицательный). Отрицательные заряды на наружной и внутренней поверхностях клеточной мембраны играют роль связывания катионов, формируют

трансмембранный потенциал и, модулируя вольтаж-сенсорный компонент каналов, контролируют величину Ca^{++} -тока (рис. 2). Кальциевый ток в нормальных физиологических условиях модулируется под влиянием нейротрансмиттеров: адреналин его увеличивает (поддерживает каналы в открытом состоянии), ацетилхолин – уменьшает (закрывает каналы).

Поступление избыточного количества Ca^{++} или нарушение его выведения из клетки сопровождаются нарушением специфической функции клетки (проведение, сокращение), что интегрально приводит к дефекту насосной деятельности сердца и/или подъему АД.

В настоящее время выделяют 3 типа кальциевых каналов: L-тип – медленные каналы, T-тип – быстрые каналы, N-тип – обнаруживаются в окончаниях сенсорных нейронов и блокируются кадмием [5–8]. L-кальциевые каналы – медленные каналы, преимущественно локализованы в кардиомиоцитах и миоцитах сосудистой стенки. В ССС они участвуют в поддержании электрической и механической активности кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС). Это единственный из трех указанных типов кальциевых каналов, который блокируется органическими соединениями: дигидропиридинами, бензодиазепинами, фенилалкиламинами.

Органические соединения, блокирующие кальциевый ток, называются «антагонисты кальциевых каналов», или БКК, которые в клинической практике применяют при лечении больных с ИБС, АГ, метаболическим синдромом (МС), в профилактике инсультов. БКК, представляя собой гетерогенную группу органических соединений, по своей химической структуре подразделяются на дигидропиридиновые и недигидропиридиновые.

В 1996 г. T.Toua-Oka и W.Naylor предложили классифицировать БКК на основе фармакокинетических и фармакодинамических биологических эффектов:

- 1) наличие отрицательных хронотропных и инотропных эффектов, влияние на длительность атриовентрикулярной проводимости;
- 2) выраженность тканевой селективности (сосуды – сердце);
- 3) влияние на углеводно-липидный метаболизм;
- 4) наличие побочных клинических эффектов [15].

На основе этой классификации в настоящее время врачи используют в клинической практике БКК трех поколений, представленные в таблице.

I поколение БКК – нифедипин, дилтиазем, верапамил, фелодипин имеют короткий период действия, обладают отрицательным инотропным влиянием на миокард, замедляют атриовентрикулярную проводимость, не обладают или имеют недостаточную тканевую специфичность к сосудистому руслу, что снижает их терапевтическую ценность в клинической практике при лечении АГ.

Гетерогенность химических структур БКК I поколения определяют различия тканевой и сосудистой специфичности, места их антагонистического связывания на кальциевых каналах. Нифедипин относится к дигидропиридиновым БКК и является мощным периферическим артериальным вазодилататором с рефлекторной стимуляцией симпатической системы (тахикардия); за ним по вазодилатирующему эффекту следуют верапамил – фенилалкиламинный БКК и дилтиазем – бензодиазепиновый БКК. Все 3 препарата оказывают отрицательный инотропный эффект на миокард, по выраженности которого верапамил стоит на 1-м месте [2, 5, 8, 16].

БКК II поколения – исрадипин, никардипин, нимодипин, нилвадипин, нифедипин GITS, исрадипин SRO, никардипин ER, фелодипин ER, дилтиазем SR, верапамил SR отличаются от препаратов – прототипов I поколения улучшенными фармакокинетическими свойствами и более высокой вазоселективностью, подразделяются на 2 подкласса: Ia и Ib. БКК Ia-подкласса оказывают продолжительное (ретардное) действие за счет длительности периода полувыведения и удлинения времени достижения максималь-

Рис. 1. Схема кинетики кальция в миоцитарных клетках ССС.

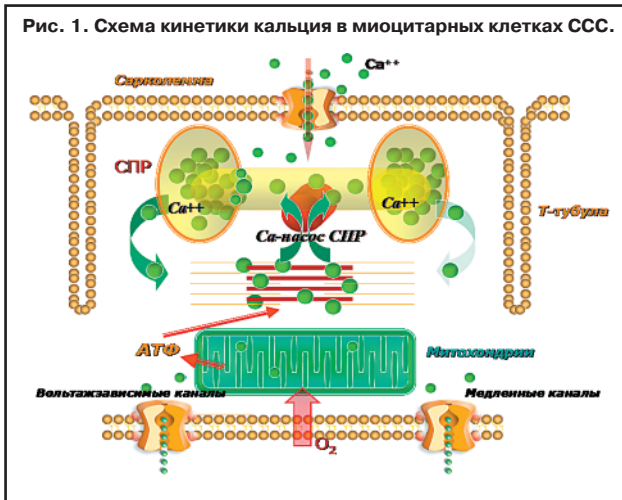


Рис. 2. Гипотетическая схема кальциевых каналов.

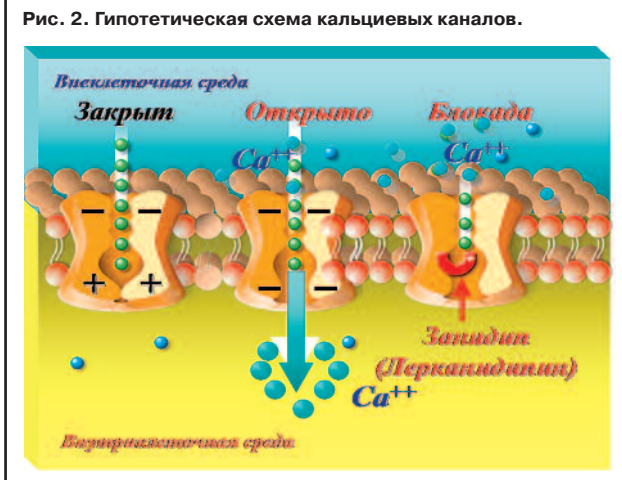


Рис. 3. Механизм нефропротективного действия лерканидипина.



Рис. 4. Диаграмма вазо/кардиоселективности разных БКК.



ной концентрации в плазме. Ретардные формы ЛП Па-подкласса реже вызывают побочные эффекты, связанные с вазодилатацией, и поэтому переносятся пациентами, БКК Шб-подкласса характеризуются продолжительным действием и более высокой вазоселективностью [6].

Несмотря на улучшенные фармакокинетические и фармакодинамические профили, определяющие длительность действия и вазоселективность, БКК Па-поколения в ряде случаев обладают непредсказуемостью клинических эффектов за счет низкой биодоступности (10–40%), нестабильности концентрации ЛП в плазме крови в период междозового интервала и внезапным прекращением биологического действия, что манифестируется отсутствием терапевтического эффекта. Наличие побочных (нежелательных) эффектов у БКК I и II поколения явилось побудительным моментом в генерации новых БКК, лишенных этих отрицательных факторов.

В настоящее время созданы новые БКК III поколения с высокой специфичностью в отношении Ca^{++} -каналов и тканевой селективностью. Новые препараты превосходят свои прототипы (БКК I и II поколения) силой, продолжительностью действия и высокой органотканевой селективностью. Типичными представителями БКК III поколения являются амлодипин, лерканидипин, лацидипин, манидипин, которые обладают важными для клинической практики фармакологическими особенностями:

- предсказуемость эффективности, благодаря высокой биодоступности (60–80%), и незначительные колебания суточной концентрации ЛП в плазме крови;
- высокая вазотканевая селективность, что исключает влияние ЛП на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость;
- длительность биологического действия (24–36 ч), что исключает создание ретардных форм ЛП.

БКК III поколения различаются между собой по физико-химическим параметрам, что определяет специфичность их фармакодинамических и фармакокинетических клинических эффектов. Так, амлодипин, имея длительный период полужизни (35–52 ч), сохраняется с высокой концентрацией в плазме крови (plasma compartment controlled). Одновременно амлодипин, медленно диффундируя в биослой клеточной мембраны ГМКС, связывается с L-типом кальциевых каналов и ингибирует их функциональную активность, что суммарно определяет длительность гипотензивного эффекта по сравнению с другими БКК [1, 3, 6, 7, 9, 11, 17].

Лерканидипин существенно отличается от амлодипина по своим физико-химическим и фармакокинетическим свойствам. Наличие протонной аминной группы в химической структуре лерканидипина определяет его выраженную липофильность, что облегчает взаимодействие со структурами сосудистой стенки. Лерканидипин, проникая в липидный биослой клеточных мембран, накапливается в нем в высоких концентрациях (создает «депо») и ингибирует кальциевые каналы L-типа. Наличие липофильной «якорной группы» позволяет лерканидипину формировать концентрационное «депо», эффективно связываться с рецепторами сосудистой стенки и обеспечивать более длительное гипотензивное действие за счет tissue compartment controlled. Выраженная липофильность лерканидипина оказывает вазодилатационный эффект одновременно на афферентные и эфферентные артериолы почечного клубочка (рис. 3), что способствует снижению внутриклубочкового давления, оказывая нефропротективный эффект [1, 6, 17, 18].

Высокая тканевая селективность лерканидипина также обеспечивается наличием в его составе двух типов изомеров – это R- и S-энантиомеры, которые имеют разные уровни аффинности к кальциевым каналам: S-изомер лерканидипина в 100–200 раз активнее блокирует L-тип кальциевого канала, чем R-изомер. Наличие изомеров определяет более высокую тканевую селективность лерканидипина в сосудистом русле (ГМКС) и обеспечивает

более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с амлодипином и лацидипином, у которых аналогичных изомеров нет [6, 10].

Коэффициент преимущественного влияния на ГМКС/кардиомициты – индекс вазоселективности распределен следующим образом:

- лерканидипин – 730/1;
- лацидипин – 193/1;
- амлодипин – 95/1;
- нифедипин – 14/1;
- дилтиазем – 7/1;
- верапамил – 1,4/1 (рис. 4).

Наибольшие трудности в подборе гипотензивных препаратов имеют место при лечении пациентов с АГ, ассоциированной с нарушениями гликемического и липидного профилей крови, являющихся компонентами МС. Актуальность лечения АГ с достижением целевого уровня АД у пациентов с МС отражена в международных и национальных рекомендациях РФ по лечению АГ и МС [3, 4, 8, 11, 19].

С учетом гемодинамических особенностей АГ при МС на фоне нарушений углеводного и липидного обмена, основой которых являются инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией, выбор антигипертензивных препаратов регламентирован следующими положениями:

- пролонгированное действие в течение 1 сут (стабилизация суточного профиля АД со снижением дневного и ночного АД);
- участие в метаболизме углеводов и липидов с положительным или нейтральным эффектом;
- наличие органопротективных качеств;
- возможность достижения регресса при поражении органов-мишеней (уменьшение гипертрофии миокарда, нефропротекция, улучшение когнитивной функции центральной нервной системы).

Всем этим требованиям при лечении АГ как компонента МС в полной мере соответствует дигидропиридиновый БКК лерканидипин (Занидип-Рекордати, RECORDATI, Ltd). Основная область клинического применения лерканидипина, как и других БКК, – длительное лечение АГ, особенно в сочетании со стабильной стенокардией. Важное клиническое значение лерканидипина при лечении АГ имеют антиишемический, вазо-, нефро-, кардиопротективный, антиатерогенный фармакологические эффекты, подтвержденные в многочисленных клинических исследованиях [1, 6, 8, 10, 17, 19].

Для лерканидипина, как и для других БКК III поколения, характерно постепенное проявление антигипертензивного действия. В дозе 10–20 мг/сут он значительно и равномерно снижает АД за счет сосудорасширяющего действия – уменьшения ОПСС, при этом частота сердечных сокращений и ударный объем левого желудочка (ЛЖ) практически не изменяются. Отсутствие клинически значимого кардиодепрессивного эффекта выгодно отличает лерканидипин от верапамила и дилтиазема, применение которых противопоказано при фракции выброса ЛЖ < 40%, а отсутствие рефлексорной тахикардии – от нифедипина, исрадипина, никардипина, нитрендипина и фелодипина [1, 6, 12].

По данным нескольких неконтролируемых исследований (более 20 тыс. больных АГ), после 3–6 мес лечения лерканидипином 10–20 мг/сут систолическое АД снижалось на 19–26 мм рт. ст., диастолическое АД – на 13–15 мм рт. ст. [10, 12–14, 20].

Монотерапия лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут эффективна в большинстве случаев у больных АГ 1–2-й степени. При лечении АГ 3-й степени или резистентной АГ для достижения целевого уровня АД необходимо титрование препарата до 30–40 мг/сут. У пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией лерканидипин был более эффективен в снижении АД, чем лацидипин, и значительно реже вызывал побочные эффекты (отек лодыжек) [1, 6, 19, 21].

Классификация БКК, используемых при лечении АГ

Группа (тканевая селективность)	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa (лекарственные формы)	IIb (химические соединения)	
Дигидропиридины (Сосуды>сердце)	Нифедипин	Нифедипин GITS; исрадипин SRO; никардипин ER; фелодипин ER	Исрадипин; никардипин; нимодипин; нилвадипин	Амлодипин; лацидипин; манидипин; лерканидипин
Бензодиазепины (Сосуды=сердце)	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	
Фенилалкиламины (Сосуды<сердце)	Верапамил	Верапамил SR	Анипамил; галлопамил	

В исследовании ELYPSE с участием более 9 тыс. больных АГ, сочетающейся с компонентами МС (абдоминальный тип ожирения, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет типа 2, гиперхолестеринемия), было документировано эффективное снижение АД под действием лерканидипина. Аналогичные результаты получены в 6-недельном наблюдательном исследовании, включавшем 32 345 больных АГ с сопутствующими сахарным диабетом, атерогенной дислипидемией, стенокардией напряжения, сердечной недостаточностью, которые позволили сделать вывод: ни ожирение, ни курение, ни возраст не ослабляют антигипертензивной эффективности лерканидипина [1, 6, 7, 11, 18, 21].

При длительном применении лерканидипин оказывает благоприятное влияние на структурно-функциональные изменения в сосудистой стенке у больных АГ. На фоне лечения лерканидипином происходит обратное развитие гипертрофии мышечного слоя сосудистой стенки с увеличением диаметра резистивных сосудов (артериолы) и восстановлением эндотелиальной функции. Восстановление эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с АГ частично обусловлено антиоксидантными эффектами лерканидипина через нейтрализацию свободных радикалов (снижение активности системного воспаления), что способствует увеличению доступности оксида азота – NO (эндотелийзависимый фактор релаксации). Таким образом, суммарное гипотензивное действие лерканидипина – прямое ингибирующее влияние на кальциевые каналы (L-тип) сосудистой стенки и восстановление функции эндотелия (увеличение синтеза NO и его доступности) через антиоксидантные эффекты [1, 6].

Перечисленные ранее фармакологические эффекты определяют антиишемическое и профилактическое воздействие лерканидипина на реперфузионные повреждения миокарда. Кардиопротективное действие лерканидипина обусловлено не только снижением ОПСС (постнагрузка для ЛЖ) за счет блокады кальциевых каналов, но и его способностью тормозить оксидативный стресс (системное воспаление) и ослаблять коронаровазоконстрикторное действие эндотелина-1 [3, 6, 10, 18, 21].

Плейотропные эффекты лерканидипина не ограничиваются гемодинамическими эффектами за счет блокады дигидропиридиновых кальциевых каналов. Все больше накапливается данных о наличии у БКК III поколения антисклеротических свойств, предположительно не связанных с влиянием на уровень АД. В экспериментальных (культуры эндотелиальных клеток) и клинических исследованиях было показано, что лерканидипин улучшает функцию эндотелия с увеличением образования NO – эндотелийзависимого фактора релаксации, обладает антиоксидантными свойствами, что способствует уменьшению отложения холестерина в стенке сосуда. Антиатерогенное действие препарата объясняется его способностью легко проникать в клеточные мембраны, которые содержат большое количество холестерина, и предотвращать окисление липидов низкой плотности, которое увеличивает их атерогенность [1, 6, 10, 19].

У больных сахарным диабетом лерканидипин не оказывает неблагоприятного влияния на уровни гликемии, а

по некоторым длительным (до 3 мес) наблюдениям, вызывает статистически достоверное снижение постприанальной и тощачковой гликемии с нормализацией концентрации гликозилированного гемоглобина, что обусловлено восстановлением чувствительности инсулиновых рецепторов [4, 6, 17, 19].

В последние годы для объективизации оценки длительности и равномерности антигипертензивного действия ЛП используют отношение остаточного (конечного) эффекта к наибольшему (пиковому) гипотензивному (ОЭ/НЭ), которое для идеального антигипертензивного препарата, по мнению P.Meredith, должно превышать 60%. По данным плацебо-контролируемых исследований, при назначении лерканидипина в дозах 10–20 мг/сут среднее значение ОЭ/НЭ колеблется от 60 до 82%, превышая в среднем 80% [10].

Таким образом, обзор многочисленных клинических исследований, посвященных лечению АГ, свидетельствует о высокой антигипертензивной и органопротективной эффективности БКК III поколения с метаболической нейтральностью. Дигидропиридиновый БКК III поколения Занидип®-Рекордати (лерканидипин), обладая выраженным антигипертензивным эффектом, одновременно способствует нормализации гликемического и липидного спектров крови у больных с признаками МС.

Суммарно лечение лерканидипином способствует эффективному снижению систолического и диастолического АД, уровня микроальбуминурии – за счет улучшения функции клубочков почечных нефронов, нормализует геометрию ЛЖ и снижает выраженность его гипертрофии, что говорит об органопротективных свойствах лерканидипина. Благоприятно влияя на уровни гликемии и липидемии натощак, лерканидипин нормализует уровень глюкозы и снижает атерогенность плазмы крови, не оказывает влияния на симпатическую активность, улучшает качество жизни пациента со снижением коронарного риска.

Литература

1. Бубнова М.Г. Антагонисты кальция и нефропротекция: современное положение и перспективы препарата нового поколения лерканидипина. *CardioSomatika*. 2011; 3: 46–50.
2. Карпов Ю.А., Буза В.В. Антагонисты кальция и лечение артериальной гипертонии. *РМЖ*. 2005; 13 (19): 1258–61.
3. Максимов М.А., Мальхина А.И. Клиническая эффективность блокатора медленных кальциевых каналов третьего поколения лерканидипина в лечении больных артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2013; 6: 91–6.
4. Мамедов М.Н., Ковригина М.Н., Тогузова З.А. Рациональный подход в лечении артериальной гипертонии у больных с высоким сердечно-сосудистым риском и метаболическими нарушениями. *Кардиология*. 2013; 2: 99–104.
5. Метелица В.И. *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств*. 2-е изд. 2002; с. 108–34.
6. Мишушкина А.О., Иосава И.К. Лерканидипин в лечении артериальной гипертонии. *Кардиология*. 2012; 12: 70–4.
7. Остроумова О.Д., Котченев И.И. Фиксированная комбинация антагониста кальция лерканидипина и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла: возможности применения. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (2): 137–41.

8. Перепеч НБ. Лечение больных с сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – новые возможности. *Cons. Med. Кардиология. (Прил.)*. 2011; 13 (5): 30–6.
9. Преображенский ДВ, Некрасова НИ, Вышинская ИД и др. Лерканидин – антагонист кальция III поколения: особенности клинической фармакологии и применение при артериальной гипертензии. *Cons. Med. Кардиология. (Прил.)*. 2011; 13 (5): 22–30.
10. Родионов АВ. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии: взгляд через призму клинических рекомендаций 2013 г. *Системные гипертензии*. 2013; 2: 30–3.
11. Стаценко МЕ, Землянская ММ. Возможности органопротекции и улучшения качества жизни у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией при терапии препаратом амлодипин (амлодипин). *Фарматека*. 2006; 13: 70–5.
12. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E. Comparative effects of Lercanidipine, lacidipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Deriatr* 2003; 3: 203–12.
13. 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 randomized trial. *Lancet* 2004; 263: 2021–31.
14. Manca 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/ehb151 (in press).
15. Toyono-Oka T, Nayler WG. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press* 1996; p. 1–26.
16. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium-channel blocker vs diuretic (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2982–97.
17. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with rennin-angiotensin axis-blocking drugs. *Re Fail* 2010; 32: 192–7.
18. Topal C, Erkos R, Sayarlioglu H. Comparative effects of carvedilol and lercanidipine on ultrafiltration and solute transport in CAPD patients. *Ren Fail* 2009; 31: 446–51.
19. Barrios V, Escobar C, de la Figuera M et al. High doses Lercanidipine and better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 723–8.
20. Barrios V, Escobar C, Navarro A et al. Lercanidipine in an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile. The LAURA study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1364–70.
21. Alvarez C, Gomez E, Simón M et al. Differences in Lercanidipine systemic exposure when administered according to labeling: in fasting state and 15 minutes before food intake. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1043–7.
22. Menne J, Haller H. Fixed-dose lercanidipine/enalapril for hypertension. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44 (4): 261–70.

Фармакологическая блокада ангиотензиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии: от саралазина до сартанов

В.В.Фомин, А.А.Свистунов

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Резюме

Обсуждаются история создания блокаторов рецепторов ангиотензина II и опыт их применения в контролируемых клинических исследованиях.

Ключевые слова: блокаторы рецепторов ангиотензина II, сердечно-сосудистые осложнения, хроническая болезнь почек, метаболический синдром, контролируемые клинические исследования.

Pharmacological angiotensin receptor blockade in the treatment of arterial hypertension: from saralasin to sartans

V.V.Fomin, A.A.Svistunov

Summary

The paper discusses the history of design of angiotensin II receptor blockers and experience of their use in controlled clinical trials.

Key words: angiotensin II receptor blockers, cardiovascular events, chronic kidney disease, metabolic syndrome, controlled clinical trials.

Сведения об авторах

Фомин Виктор Викторович – д-р.мед. наук, проф., декан лечебного факультета, проф. каф. терапии и профболезней

медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: fomin_vic@mail.ru

Свистунов Андрей Алексеевич – д-р.мед. наук, проф., проректор по учебной работе, зав. каф. фармакологии фармацевтического

факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

В 1940 г. две группы исследователей независимо друг от друга идентифицировали вещество, обладавшее выраженным гипертензивным действием, образование которого было следствием активации ренина. Группа, работавшая в Университете Буэнос-Айреса, воспроизводила реноваскулярную артериальную гипертензию (АГ) у собак. Несмотря на то, что введение экстракта почек животных, у которых просвет почечных артерий был сужен с помощью наложения специальной серебряной клипсы, привел к росту артериального давления (АД), как правило, результаты эксперимента первоначально оказывались малоубедительными, более того, из почечного экстракта не удавалось выделить субстанцию, которая непосредственно обуславливала спазм сосудистой стенки. В связи с этим условия эксперимента были модифицированы: кровоток животного, у которого была воспроизведена реноваскулярная АГ, и кровоток интактного животного были объединены между собой, и тем не менее у особи с неизменным просветом почечной артерии был отмечен значительный рост АД. E. Braun-Menendez продемонстрировал, что образцы крови, взятые из

вены ишемизированной почки, оказывают очень явный, но кратковременный гипертензивный эффект, на выраженность которого не оказывают заметного влияния атропин, кокаин и симпатолитические агенты. Вещество, содержащееся в венозной крови, существенно отличалось по своим физико-химическим свойствам от ранее идентифицированного ренина, в частности, было термостабильным и растворялось в 70% растворе ацетона. В крови, взятой из вен интактных почек, его обнаружить не удалось. E. Braun-Menendez и соавт. (1940 г.) [2] предложили для обозначения этой субстанции термин «гипертензин».

Параллельно с коллективом аргентинских исследователей выдающийся специалист в области физиологии почек и патофизиологии АГ I. Page и соавт. работали над уточнением механизмов гипертензивного действия ренина. Они предположили, что ренин не является конечным звеном в каскаде гуморальных медиаторов, обуславливающих спазм сосудистой стенки: инъекция очищенного ренина в ткани изолированного собачьего хвоста, перфузируемого раствором Рингера, вызывала значительно менее выраженный подъем

АД, чем его внутривенная инъекция. Следовательно, можно было утверждать, что в венозной крови содержатся некие вещества, необходимые для реализации гипертензивного действия ренина. Более того, исследователи наблюдали, что при подмешивании небольшого количества плазмы крови к раствору Рингера, которым перфузировали изолированные органы животных, гипертензивный ответ на инъекцию ренина становился значительно более заметным. В дальнейшем удалось идентифицировать субстрат действия ренина, содержащийся в плазме крови, и синтезировать его в лабораторных условиях. Позже стало ясно, что ренин является ферментом, трансформирующим неактивный субстрат в активную форму. Раге и соавт. (1940 г.) [3] первоначально назвали это вещество «ангиотонин», а в 1958 г. была принята единая номенклатура, согласно которой термин «гипертензин» и «ангиотонин» уступили место единому названию – «ангиотензин» [4].

Дальнейшее развитие учения о ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) во многом определялось успехами в разработке фармакологических подходов к ее блокаде, оказавшихся эффективными в лечении АГ.

В середине 1960-х годов S.Ferreira [5] идентифицировал ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), первоначально названный им «брадикининпотенцирующим фактором», а разработка его ингибиторов привела к появлению в 1977 г. быстро внедренного в клиническую практику первого ингибитора АПФ (ИАПФ) каптоприла [6]. 1977 г. принято считать началом успеха фармакологической блокады РААС.

Вместе с тем история фармакологического управления активностью РААС началась раньше, и первой ее всхожей стал препарат саралазин, появившийся в 1971 г. [7]. Саралазин конкурировал с ангиотензином II (АТ II) за его рецепторы и блокировал их, таким образом став первым представителем класса блокаторов рецепторов АТ II (БРА), развитие которых в последующем почти на 20 лет уступило по своим темпам ИАПФ. D.Pals и соавт. (1971 г.), ориентируясь на предыдущий опыт успешной блокады рецепторов АТ II гладкомышечных клеток изолированной матки крыс, предприняли попытку синтеза БРА, с помощью которого удалось бы устранить стимулирующее влияние АТ II на тонус сосудистых гладкомышечных клеток. Ими был получен 1-Асп-S-Ала-АТ II (аминокислотная последовательность Асп-Арг-Вал-Тир-Гис-Про-Ала), влияние которого на тонус сосудистых гладкомышечных клеток оценили на изолированной стенке аорты кроликов, анестезированных крысах и крысах, находящихся в сознании. Наряду с этим было изучено взаимодействие этого пептида с некоторыми веществами, в том числе лекарственными препаратами (1-норэпинефрина битартрат, серотонин креатинин-сульфат, гистамина дифосфат, вазопрессин, фенилэфрина хлорид, тирамина хлорид и АТ II).

Добавление 1-Асп-S-Ала-АТ II к раствору, перфузировавшему изолированную аортальную стенку, приводило к постепенному снижению выраженности индуцированного АТ II сокращения гладкомышечных клеток меди. Кинетика сокращения гладкомышечных клеток аорты в ответ на стимуляцию норэпинефрином, гистамином и серотонином, напротив, не изменялась: это подтверждало, что антагонизм 1-Асп-S-Ала-АТ II с АТ II носил избирательный характер.

Введение 1-Асп-S-Ала-АТ II анестезированным животным блокировало рост АД, индуцированный инфузией АТ II: данный эффект БРА оказался дозозависимым. Частота сердечных сокращений существенно не изменялась, более того, 1-Асп-S-Ала-АТ II практически не оказывал влияния на базальные величины АД. Изменение кривой ответа АД на АТ II под действием 1-Асп-S-Ала-АТ II оказалось статистически достоверным; оно сохранялось и у особей, которым выполняли двустороннюю адренал-эктомию.

У особей, которым не проводили анестезию, 1-Асп-S-Ала-АТ II также существенно ухудшал гипертензивное действие АТ II – этот эффект был особенно заметным, если оба вещества вводили не одновременно, а последовательно. У крыс, у которых индуцировали развитие реноваскулярной АГ пу-

тем частичного пережатия аорты выше места отхождения почечных артерий, наблюдалось значительное повышение АД, очевидно, обусловленное гиперактивацией РААС, но инфузия блокировавшего АТ-рецепторы 1-Асп-S-Ала-АТ II приводила к его падению, в среднем на 40 мм рт. ст.; гипотензивный эффект этой субстанции продолжался около 60 мин. У нормотензивных животных 1-Асп-S-Ала-АТ II также обладал гипотензивным эффектом, заметным и тогда, когда АТ II им не вводили.

Таким образом, исследование D.Pals и соавт. (1971 г.) [7] можно считать этапным с точки зрения развития учения о фармакологической блокаде РААС. Этим исследователям впервые удалось продемонстрировать возможность разработки БРА, уменьшавшего тонус сосудистых гладкомышечных клеток и в связи с этим приводившего к вазодилатации и снижению АД. Гипотензивное действие БРА, в дальнейшем получившего название «саралазин» [8], было заметно как в условиях базальной активности РААС (неанестезированные животные с нормальным АД), так и в условиях ее гиперактивации (неанестезированные животные с реноваскулярной АГ). Саралазин не предупреждал подъем АД, индуцированный другими вазопрессорными субстанциями, что подтверждало его антагонизм именно с АТ II.

Потребность в подходах к устранению гиперактивации РААС в начале 1970-х годов стала очевидной и с клинической точки зрения. В 1972 г. H.Brügger и соавт. [9] впервые продемонстрировали, что рост плазменной концентрации АТ II у больных эссенциальной АГ может обуславливать рост риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца и мозгового инсульта (МИ). В связи с этим попытки разработки лекарственных препаратов, устраняющих гиперактивацию РААС, и, в частности, внедрение в клиническую практику БРА саралазина приобрели особую актуальность.

В течение нескольких лет, последовавших за публикацией D.Pals и соавт. (1972 г.), эффекты саралазина были объектом интенсивного изучения в нескольких экспериментальных работах [10]. R.Steiner и соавт. (1979 г.) [11] с помощью микропункций оценивали состояние внутриклубочковой гемодинамики у крыс линии Munich–Wistar, склонных к задержке натрия и воды и увеличению объема циркулирующей крови, при инфузии им АТ II, приводившей к росту АД, и одновременной инфузии АТ II с саралазином, который нормализовывал АД. Саралазин обуславливал восстановление ухудшенной АТ II гломерулярной проницаемости и устранял индуцированный им рост сопротивления в эфферентной гломерулярной артериоле. Результаты данного исследования свидетельствовали в пользу того, что блокада АТ-рецепторов может оказаться обоснованной с точки зрения устранения нарушений внутриклубочковой гемодинамики, спровоцированных гиперактивацией РААС, при разных вариантах АГ.

Работа E.Miller и соавт. (1981 г.) [12] представляет особый интерес, поскольку ее результаты создали предпосылки к противопоставлению долгосрочных эффектов фармакологической блокады РААС и прямых вазодилататоров, значение которого позже было подтверждено в контролируемых клинических исследованиях, особенно проводившихся с включением пациентов, страдавших хронической сердечной недостаточностью. Анестезированным крысам линии Wistar вводили саралазин или прямой вазодилататор натрия нитропруссид; эффект этих препаратов оценивали по снижению среднего АД. Натрия нитропруссид не изменял сердечный выброс, но на 23% уменьшал кровоток в головном мозге, на 25% – почечный кровоток, одновременно на 19% возрастал кровоток по системе брыжеечных артерий. Саралазин также не уменьшал сердечный выброс и, кроме того, при индуцируемом им снижении АД не происходило ухудшения гемодинамики в головном мозге и почках. T.Delaney и соавт. (1980 г.) [13] продемонстрировали также, что саралазин обладает способностью предупреждать подъем АД, наблюдающийся при прекращении действия саралазина (так называемый эффект отдачи).

Наряду с этим было показано, что на фоне инфузий саралазина не удается добиться роста АД при инфузиях физиологического раствора в условиях моделированной частичным пережатием аорты гипоперфузии обеих почек [14]. Внутрикоронарное введение саралазина приводило к достоверному снижению частоты желудочковых аритмий, возникающих при окклюзии коронарных артерий [15].

Саралазин был объектом изучения и в клинических исследованиях. D.Streeten и соавт. (1975 г.) [16] предприняли попытку использования саралазина для дифференциальной диагностики АГ, прежде всего для выделения тех ее вариантов (например, реноваскулярной), которые были сопряжены с избыточной активацией РААС. Оказалось, что в ответ на однократную инфузию саралазина снижение АД наблюдается не у всех пациентов. У ответивших на нее регистрировались достоверно большие величины плазменной активности ренина в почечных венах, ухудшение внутрипочечного кровотока, подтвержденное при артериографии, радиоизотопном исследовании или пиелографии; у части этих пациентов наблюдалась прогрессирующая азотемия. D.Case и соавт. (1976 г.) [17] осуществляли инфузию саралазина 52 нелеченым больным АГ. У 94% пациентов отмечалось немедленное транзитное снижение АД, за которым в течение 20 мин следовал более продолжительный период, когда его величины оказывались значительно меньшими, чем до инфузии саралазина. У 86% больных с повышенной активностью ренина плазмы саралазин снижал АД независимо от режима потребления поваренной соли. При нормальной активности ренина плазмы у 45% больных АД не менялось, а у 50% даже несколько увеличивалось, но при переводе их на высокосолевую диету в ответ на саралазин у 64% начинал наблюдаться существенный депрессорный ответ. Детерминантами гипотензивного действия саралазина оказались исходная концентрация АТ II в плазме крови, а также экскреция натрия с мочой. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что антигипертензивное действие саралазина во многом зависит от базального тонуса РААС, что в свою очередь подтверждает: данный препарат снижает АД именно за счет блокады сосудистых АТ-рецепторов.

Зависимость антигипертензивного действия саралазина от активности РААС подтверждена и в другом клиническом исследовании; аналогичная закономерность была установлена и для каптоприла [18]. Перспективной областью применения саралазина считали также защиту донорской почки: в эксперименте предшествующая забору почки инфузия саралазина позволяла более чем в 2 раза уменьшить частоту возникающей после трансплантации острой почечной недостаточности [19]. Внедрению саралазина в широкую клиническую практику препятствовали малая продолжительность его действия, существование препарата только в виде формы для внутривенного введения, а также то, что в больших дозах он начинал проявлять свойства частичного агониста к АТ-рецепторам [10]. Тем не менее значение этого препарата для последующего развития стратегий фармакологической блокады РААС трудно переоценить. Благодаря применению саралазина удалось продемонстрировать, что блокада сосудистых АТ-рецепторов может приводить к снижению повышенного АД, а степень гипотензивного эффекта ее во многом определяется исходным тономусом РААС и количеством поваренной соли в пищевом рационе. В дальнейшем саралазин использовали в качестве препарата сравнения с более поздними БРА [20]. В настоящее время саралазин остается объектом экспериментальных исследований, в частности направленных на обоснование принципиально новых показаний к фармакологической блокаде РААС. Так, установлено, что применение этого препарата позволяет уменьшить выраженность повреждения поджелудочной железы свободными кислородными радикалами и перекисями при экспериментальном остром панкреатите [21]. Очевидно, что в ближайшее время саралазин сохранит определенное значение как объект для изучения «острых» эффектов блокады АТ-рецепторов.

БРА, имевшие сродство к рецепторам 1-го типа (сартаны), стали широко применяться для лечения АГ, хронической сердечной недостаточности и хронических заболеваний почек с начала 1990-х годов [22]. Потребность в их разработке и внедрении в клиническую практику определялась несколькими обстоятельствами. Избирательное предупреждение последствий взаимодействия АТ II с рецепторами 1-го типа при сохранной активности рецепторов 2-го типа позволяло рассчитывать на то, что эти сартаны окажутся более эффективными с точки зрения торможения прогрессирования поражения органов-мишеней (ПОМ), чем ИАПФ. Блокируя рецепторы 1-го типа, сартаны могли обеспечить более полную блокаду РААС, чем ИАПФ, при использовании которых определенное количество АТ II продолжает образовываться за счет включения «шунтирующих» ферментных путей – химазы, катепсина G. Кроме того, в отличие от ИАПФ, сартаны не оказывали блокирующего влияния на фермент нейтральной эндопептидазы и, следовательно, не вмешивались в процесс катаболизма натрийуретических пептидов и брадикинина. Пролонгирование действия последнего, наблюдавшееся при применении ИАПФ, обуславливало развитие труднопереносимого сухого кашля не менее чем у 5% пациентов, принимавших эти препараты, приводившего к их отмене. Таким образом, сартаны рассматривали как потенциально более эффективный путь фармакологической блокады РААС, чем ИАПФ, который одновременно должен был характеризоваться лучшей переносимостью.

Вместе с тем первые попытки обосновать превосходство БРА над ИАПФ в клинических исследованиях с общепринятыми конечными точками не привели к однозначно интерпретируемым результатам. В исследовании ELITE II лозартан улучшал прогноз пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью, но не в большей степени, чем каптоприл в адекватно подобранной дозе [23]. При эссенциальной АГ, как показало исследование VALUE, валсартан не демонстрировал явного превосходства над длительно действующим дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином, а по способности снижать АД даже несколько уступал ему [24]. Исследование OPTIMAAL [25] было посвящено сравнению влияния лозартана (50 мг/сут) и каптоприла (50 мг/сут) на общую смертность у пациентов старше 50 лет, переносивших острый инфаркт миокарда (ОИМ) с Q-зубцом и сердечной недостаточностью. Достоверных различий в количестве смертей, в том числе внезапных, а также повторных фатальных и нефатальных ОИМ и частоте госпитализаций между группами, получавшими ИАПФ или БРА, достигнуто не было. Таким образом, степень положительного влияния ИАПФ и сартана на прогноз больных с ОИМ оказалась практически одинаковой, и селективная блокада АТ-рецепторов 1-го типа не принесла в данной ситуации дополнительной клинически очевидной пользы.

Радикальным отличием ИАПФ от БРА стала только лучшая переносимость: частота нежелательных явлений, наблюдающихся при применении сартанов, оказалась крайне низкой и, по существу, приближалась к таковой у принимавших истинное плацебо. Так, в уже упоминавшемся исследовании OPTIMAAL [25] 23% пациентов, получавших каптоприл, прекратили его принимать из-за развития нежелательных явлений; в группе, принимавшей лозартан, частота его отмены составила 17% ($p < 0,0001$).

После публикации результатов исследования ELITE II и OPTIMAAL стало очевидным, что преимущества БРА следует искать не при прямом сопоставлении их с ИАПФ, а в тех клинических ситуациях, когда риск неблагоприятных исходов максимален и ни одна из терапевтических стратегий не обеспечивает должного улучшения долгосрочного прогноза. Исследование LIFE [26] включало 9193 больных АГ (АД 160–200/95–115 мм рт. ст.) в возрасте от 55 до 80 лет, отнесение которых к категории очень высокого риска обосновывалось наличием у них электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Основными антигипертензивными препаратами (АПТ), использо-

вавшимися в исследовании LIFE, были β -адреноблокатор (БАБ) атенолол или БРА лозартан: их предполагали применять в течение не менее 4 лет до тех пор, пока у 1040 пациентов не будет отмечено осложнение, относящееся к первичной конечной точке (смерть, ОИМ, МИ). Степень снижения АД в группах пациентов, получавших атенолол или лозартан, была одинаковой ($-29,1 \pm 19,2/16,8 \pm 10,1$ и $-30,2 \pm 18,5/16,6 \pm 10,1$ мм рт. ст. соответственно). События, относящиеся к первичной конечной точке, достоверно реже наступили у пациентов, принимавших лозартан, по сравнению с принимавшими атенолол – 508 (23,8 на 1 тыс. человеко-лет) и 588 (27,9 на 1 тыс. человеко-лет); $p=0,021$. Различия в числе сердечно-сосудистых смертей и ОИМ оказалось недостоверным. Вместе с тем лозартан более эффективно, чем атенолол, предупреждал МИ. Число пациентов, принимавших атенолол, у которых развился МИ, оказалось на 30% больше по сравнению с группой, получавшей лозартан (309 и 232 соответственно; $p=0,001$). Необходимо подчеркнуть, что эти данные, полученные в исследовании LIFE, были в последующем подтверждены результатами метаанализов [27], позволившими сделать вывод, что применение атенолола сопряжено с увеличением риска МИ, и, следовательно, этот препарат и более ранние, некардиоселективные и/или обладающие внутренней симпатомиметической активностью представители класса БАБ не следует применять для длительного лечения эссенциальной гипертензии. По сравнению с атенололом лозартан также снижал риск сахарного диабета (СД) – способность БРА уменьшать вероятность его развития при АГ высокого риска позже удалось подтвердить и в других клинических исследованиях [28]. Таким образом, исследование LIFE стало первым, в котором удалось показать, что БРА при прогностически неблагоприятном варианте АГ (ассоциация с ГЛЖ) в большей степени, чем БАБ, улучшает сердечно-сосудистый прогноз, главным образом за счет уменьшения числа МИ и ряда дополнительных положительных эффектов, в частности снижения риска СД типа 2 (СД 2).

Прогностические преимущества БРА над БАБ при АГ с электрокардиографическими признаками ГЛЖ стали еще заметнее у включенных в исследование LIFE 1195 пациентов, страдавших СД 2 [29]. У этих больных БРА показал значительное превосходство перед БАБ с точки зрения способности предупреждать основные сердечно-сосудистые осложнения. Несмотря на одинаковую достигнутую степень снижения АД, лозартан на 24% по сравнению с атенололом снижал вероятность наступления событий, относящихся к первичной конечной точке ($p=0,031$). У больных АГ, СД 2 и ГЛЖ (подобное сочетание характеризуется максимальной вероятностью неблагоприятного исхода) сартан на 27% снижал вероятность сердечно-сосудистой смерти ($p=0,028$) и на 29% уменьшал вероятность смерти от любой причины ($p=0,002$). Таким образом, исходя из результатов исследования LIFE, можно утверждать, что назначение БРА больным АГ с ГЛЖ, имеющим СД 2, способствует достоверному увеличению продолжительности их жизни.

Доказательства положительного влияния сартанов на прогноз больных АГ и ГЛЖ не исчерпываются только результатами исследования LIFE. В исследовании SILVHIA при 48-недельном наблюдении было зарегистрировано достоверно большее по сравнению с атенололом уменьшение массы миокарда ЛЖ и дисперсии интервала QT у пациентов, получавших ирбесартан [30]. Наряду с этим удалось отметить также динамику другого варианта ПОМ эссенциальной АГ – атеросклеротического вовлечения сонных артерий. Толщина комплекса интима–медиа общей сонной артерии снизилась у пациентов, принимавших ирбесартан, в то время как на фоне атенолола была отмечена тенденция к ее нарастанию [31]. Следовательно, ориентироваться на результаты исследования SILVHIA, можно утверждать, что БРА, и в частности ирбесартан, обладают способностью тормозить (или даже вызывать регресс) ремоделирование органов-мишеней при АГ, что является существенным аргументом в пользу применения этого класса препара-

тов во всех случаях, когда велика вероятность потенциально фатальных осложнений.

Опыт применения БРА при СД 2, особенно при диабетическом поражении почек разных стадий, обосновал не вызывающую в настоящее время сомнений приоритетную позицию этого класса препаратов в лечении АГ высокого и очень высокого риска [32]. Наиболее убедительным источником данных, обосновывающих необходимость назначения сартанов подавляющему большинству пациентов, страдающих СД 2, стало исследование IRMA 2, объектом изучения которых был ирбесартан. В исследовании IRMA 2590 больных СД 2 с АГ и микроальбуминурией (МАУ) были рандомизированы на 3 группы (ирбесартан 150 мг/сут, ирбесартан 300 мг/сут или плацебо). Критерием включения была величина уровня экскреции альбумина с мочой, составлявшая 20–200 мкг/мин; в качестве оцениваемого исхода лечения было выбрано нарастание МАУ (свыше 200 мкг/мин или на 30% по сравнению с исходной), расцениваемое как показатель прогрессирования диабетического поражения почек. Кроме того, оценивали изменение клиренса креатинина (исходно у больных во всех группах фильтрационная функция почек была сохранной: сывороточный креатинин более 1,5 мг/дл у мужчин и более 1,1 мг/дл – у женщин являлся критерием исключения), экскреции альбумина с мочой, а также частоту исчезновения МАУ по завершении исследования.

Ирбесартан обеспечивал адекватный контроль АД и приводил к достоверному снижению альбуминурии: увеличение экскреции альбумина с мочой наблюдалось у 9,7% больных, получавших 150 мг ирбесартана, и лишь у 5,2% пациентов, принимавших 300 мг ирбесартана. В группе плацебо частота нарастания мочевой экскреции альбумина (14,9%) оказалась почти в 3 раза выше, чем у пациентов, получавших БРА в максимальной дозе. Прием 300 мг ирбесартана приводил к достоверному снижению риска развития выраженной диабетической нефропатии в 3 раза, в то время как в группе, получавшей меньшую дозу (150 мг), уменьшение частоты прогрессирования поражения почек было статистически значимым, но достоверность его была менее убедительной.

Степень снижения экскреции альбумина с мочой под действием ирбесартана оказалась дозозависимой, составив 38% в группе, получавшей 300 мг препарата, по сравнению с 24% больных, принимавших 150 мг ($p<0,001$). Полный регресс МАУ был констатирован у 34% пациентов, получавших 300 мг ирбесартана, 24% – у получавших 150 мг ирбесартана, и 21% пациентов группы плацебо. У всех участвовавших в исследовании больных, в том числе и рандомизированных к плацебо, было достигнуто сопоставимое снижение АД, но достижение его с помощью препаратов, не относящихся к группе блокаторов РААС, сопровождалось снижением экскреции альбумина с мочой всего на 2% [33]. Таким образом, исследование IRMA 2, по существу, впервые показало возможность регресса МАУ, отражающего стабилизацию ранней стадии диабетического поражения почек, с помощью БРА.

Дальнейший анализ результатов исследования IRMA 2 позволил уточнить закономерности формирования диабетической нефропатии и составляющие органопротективного действия ирбесартана. Оказалось, что наряду с МАУ – локально-почечным признаком генерализованной эндотелиальной дисфункции, ирбесартан также нивелирует другие маркеры высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, в частности уменьшает сывороточный уровень С-реактивного белка, определенный высокочувствительным методом, – уменьшаясь за год на 5,4% в группе, получавшей БРА, этот показатель возрастал на 10% в год у пациентов, получавших плацебо ($p<0,001$). Кроме того, прием ирбесартана сопровождался снижением фибриногенемии на 0,059 г/л ежегодно, в то время как у больных, не принимавших БРА, она увеличивалась каждый год на ту же величину ($p=0,029$). Аналогичная зависимость была констатирована в отношении сывороточной концентрации интерлейкина-6 [34]. Возможности ирбесартана в коррекции показателей острофа-

зового ответа косвенно подтверждают его способность снижать риск сердечно-сосудистых осложнений, всегда очень высокий при сочетании СД 2 и АГ и достигающий максимума при появлении МАУ.

Наблюдение за пациентами, включенными в исследование IRMA 2, детализировало показатели, описывающие прогноз при диабетической нефропатии. Оказалось, что риск прогрессирования диабетического поражения почек минимален при самых низких значениях альбуминурии. При экскреции альбумина с мочой, составлявшей от 20 до 40 мкг/сут, частота усугубления почечного поражения составила 1,25% у пациентов, получавших плацебо, и 0,78% – у принимавших ирбесартан. Если исходно величина альбуминурии составляла от 41 до 200 мкг/мин, то прогрессирование диабетической нефропатии наблюдали существенно чаще: у 32,5% представителей группы плацебо и 11,2% пациентов, получавших БРА [35].

Сопоставление влияния на АД ирбесартана в дозе 150 мг, 300 мг и АГП, использовавшихся в качестве плацебо, было проведено K.Rossing и соавт. (2003 г.) [36] с использованием амбулаторного суточного мониторирования АД, выполнявшегося в динамике у 43 из 590 участников исследования IRMA 2. Исходно величины АД были одинаковы во всех 3 группах; степень его снижения не различалась в зависимости от примененного АГП и времени суток. Тем не менее экскреция альбумина с мочой, уменьшившаяся к концу исследования на 38% при применении 150 мг ирбесартана и на 73% при приеме 300 мг этого препарата, у пациентов, получавших плацебо, практически не изменилась.

Зависимость антимикроальбуминурического действия в большей степени от дозы ирбесартана, чем от выраженности снижения АД, показали S.Andersen и соавт. (2003 г.) [37]. 133 больным, завершившим участие в исследовании IRMA 2, отменили на 1 мес все АГП. Среднее АД, практически не изменившееся в группе плацебо, возросло у пациентов, исходно получавших ирбесартан в дозе 150 или 300 мг. Альбуминурия увеличилась на 14% у больных, принимавших плацебо, на 11% – у получавших 150 мг ирбесартана; в группе, которым назначали 300 мг ирбесартана, даже спустя 1 мес после его отмены сохранялось достоверное снижение экскреции альбумина с мочой на 47% ($p < 0,05$). То обстоятельство, что снижение экскреции альбумина с мочой не является прямым производным антигипертензивного действия БРА, не отменяет тем не менее необходимости настойчивого достижения целевого АД у всех больных эссенциальной АГ, сочетающейся с СД 2.

В качестве одного из аргументов, лимитирующих широкое использование БРА как инициальных АГП, называют их высокую стоимость, превосходящую, в частности, ИАПФ. Вместе с тем фармакоэкономический анализ применения ирбесартана при разных стадиях диабетического поражения показал, что благодаря достигаемому с помощью этого препарата значительному увеличению периода, предшествующего терминальной почечной недостаточности, всегда требующей дорогостоящих методов лечения (постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, программный гемодиализ, трансплантация почки), удается значительно снизить стоимость ведения больных СД 2 с поражением почек. Установлено, в частности, что назначение ирбесартана на ранней стадии диабетической нефропатии позволяет сэкономить 11,9±3,3 млн дол. США на 1 тыс. пациентов, страдающих СД 2 с АГ и МАУ [38]. Исследование IRMA2 можно считать этапным в истории сартанов, поскольку его результаты демонстрируют способность этих препаратов замедлять темп ПОМ АГ и СД 2 через влияние на приоритетный механизм развития опасных для жизни осложнений – дисфункцию эндотелия, об устранении которой можно было судить по уменьшению под действием ирбесартана альбуминурии.

Способность БРА уменьшать риск СД 2 подтверждена в нескольких клинических исследованиях и метаанализах [39]. Некоторые БРА, и, в частности, ирбесартан, могут иметь с этой точки зрения особые преимущества в связи с их

сродством к тканевым рецепторам активатора пролиферации пероксисом (PPAR-рецепторы), активация которых играет заметную роль в регуляции ответа периферических тканей на инсулин и захват ими глюкозы [40]. Недостаточную экспрессию и/или функциональную неполноценность PPAR-рецепторов рассматривают как одно из инициальных звеньев патогенеза метаболического синдрома (МС) [41]. За счет способности активировать PPAR-рецепторы при использовании ирбесартана удается добиться положительной динамики тощаковой гликемии, триглицеридемии и окружности талии у больных с МС [42], в том числе и тогда, когда этот препарат применяют в фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом, не демонстрирующим в данном случае своего негативного влияния на обменные параметры [43].

Сродство ирбесартана к PPAR-рецепторам открывает особые перспективы для лечения АГ у больных с абдоминальным ожирением, поскольку при его применении наблюдается усиление продукции протективных (адипонектин) и снижение экспрессии ткань-деструктивных (лептин) адипокинов [44]. В экспериментальных исследованиях, выполненных на крысах с генетически детерминированным ожирением, ирбесартан тормозил рост и дифференцировку адипоцитов [45], а также угнетал пищевое поведение у животных с гиперфагией, что, по-видимому, было обусловлено именно преодолением резистентности к лептину, наблюдающейся при ожирении и приводящей к его гиперпродукции; при этом у животных уменьшалась повышенная масса тела [46]. N. de las Heras и соавт. (2009 г.) [47] продемонстрировали, что применение ирбесартана у животных, содержащихся на пищевом рационе, богатом жирами, замедляет прибавку массы тела, уменьшает продукцию лептина, ведущую к относительной недостаточности адипонектина, а также улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину. M.Shimamura и соавт. (2011 г.) [48], применив ирбесартан у крыс линии Zucker, отличающихся генетически детерминированной склонностью к ожирению и СД, установили, что благодаря агонизму с PPAR-рецепторами этот препарат способствует не только снижению систолического АД и протеинурии, но также и уменьшению выраженности нарушений обмена липопротеидов; при этом одновременно удалось констатировать регресс лабораторных признаков неалкогольной жировой болезни печени, свойственной этим животным.

Ориентируясь на опыт клинических исследований, отметим, что ирбесартан превосходит представителей других классов АГП по эффективности у больных с морбидным ожирением; при этом он также существенно лучше переносится этими пациентами [49]. По-видимому, антигипертензивный потенциал ирбесартана при ожирении во многом определяется его сродством к PPAR-рецепторам. В феврале 2013 г. были опубликованы результаты клинического исследования [50], в котором ирбесартан применяли у пациентов с АГ высокого риска, которые страдали ишемической болезнью сердца, цереброваскулярным заболеванием или СД и ранее получили любой БРА, за исключением ирбесартана. Спустя 12 нед приема ирбесартана было зарегистрировано достоверное снижение триглицеридемии и сывороточного уровня С-реактивного белка, одновременно достоверно увеличилась концентрация в сыровотке крови холестерина липопротеидов высокой плотности и адипонектина – адипокина, обладающего ткань-протективными свойствами. Данные, составляющие фармакологическое действие ирбесартана, определяются прежде всего его влиянием на PPAR-рецепторы. В связи с этим ирбесартан можно рассматривать как средство патогенетического лечения МС и профилактики его нарастания, что имеет принципиально важное значение в целом и для больных АГ высокого риска в частности.

История БРА продолжается, и ее развитие неизбежно сопряжено с поиском новых показаний к применению этого класса препаратов. Уже сегодня можно утверждать, что БРА обладают особыми преимуществами у тех категорий паци-

ентов, у которых риск угрожающих жизни осложнений максимален, поскольку их использование позволяет затормозить прогрессирование поражения сердечно-сосудистой системы и почек. Более того, некоторые представители класса БРА оказывают и дополнительные терапевтические эффекты (влияние на инсулинорезистентность, пролиферацию и адипокинпродуцирующую активность бурных адипоцитов), напрямую не связанные с их действием на РААС; данные эффекты могут играть особую роль у больных АГ, ассоциированной с МС и/или СД.

Литература

1. Basso N, Terragno NA. History about the discovery of renin-angiotensin system. *Hypertension* 2001; 38: 1246–9.
2. Braun-Menéndez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Muñoz JM. The substance causing renal hypertension. *J Physiol* 1940; 98: 283–98.
3. Page IH, Helmer OH. A crystalline pressor substance (angiotenin) resulting from the interaction between renin and renin activator. *J Exp Med* 1940; 71: 29–42.
4. Braun-Menéndez E, Page IH. Suggested revision of nomenclature: angiotensin. *Science* 1958; 127: 242.
5. Ferreira SH. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in venom of *Bothrops jararaca*. *Br J Pharmacol* 1965; 24: 163–9.
6. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977; 196 (4288): 441–4.
7. Pals DT, Masucci FD, Sipos F. A specific competitive antagonist of the vascular action of angiotensin II. *Circ Res* 1971; 29: 664–72.
8. Castellion AW, Fulton RW. Preclinical pharmacology of saralasin. *Kidney Int* 1979 (Suppl. 9): S11–S19.
9. Brunner HR, Laragh JH, Baer L et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972; 286 (9): 441–9.
10. Gavras H, Gavras I, Brunner HR, Liang CS. Physiologic studies with saralasin in animals. *Kidney Int* 1979; (Suppl. 9): S20–S28.
11. Steiner RW, Blantz RC. Acute reversal by saralasin of multiple intrarenal effects of angiotensin II. *Am J Physiol* 1979; 237 (5): F386–F391.
12. Miller ED, Delaney TJ. Blood flow alteration induced by saralasin or sodium nitroprusside in rats. *Anesthesiology* 1981; 54 (3): 199–203.
13. Delaney TJ, Miller ED. Rebound hypertensive after sodium nitroprusside prevented by saralasin in rats. *Anesthesiology* 1980; 52 (2): 154–6.
14. Anderson DF, Binder ND. Short-term saralasin blockade of renal hypertension in fetal lambs. *J Physiol* 1991; 433: 383–92.
15. Ribout C, Yamaguchi N, Godin D et al. Intracoronary administration of saralasin: effects on cardiac arrhythmias induced by ischemia and reperfusion in the anaesthetized dog. *Cardiovasc Res* 1992; 26 (10): 968–72.
16. Streeten DH, Anderson GH, Freiberg JM, Dalakos TG. Use of an angiotensin II antagonist (saralasin) in the recognition of «angiotensinogenic» hypertension. *N Engl J Med* 1975; 292 (13): 657–62.
17. Case DB, Wallace JM, Keim HJ et al. Usefulness and limitations of saralasin, a partial competitive agonist of angiotensinogen II, for evaluating the renin and sodium factors in hypertensive patients. *Am J Med* 1976; 60 (6): 825–36.
18. Komrads A, Meurer KA, Hummerich W et al. Antihypertensive effects of captopril and saralasin in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1982; 49 (6): 1558–60.
19. Huland H, Bause HW, Clausen C, Doehn N. The influence of an angiotensin II antagonist, saralasin, given before nephrectomy, on kidney function after transplantation. A controlled prospective study. *Transplantation* 1983; 36 (2): 139–42.
20. Symons JD, Stebbins CL. Effects of angiotensin II receptor blockade during exercise: comparison of losartan and saralasin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28 (2): 223–31.
21. Ip SP, Tsang SW, Wong TP et al. Saralasin, a nonspecific angiotensin II receptor antagonist, attenuates oxidative stress and tissue injury in cerulein-induced acute pancreatitis. *Pancreas* 2003; 26 (3): 224–9.
22. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637–45.
23. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial – The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–7.
24. 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.
25. Dickstein K, Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360 (9335): 752–60.
26. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE. LIFE Study Group. 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.
27. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first-choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–53.
28. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6 (9): 1195–201.
29. Lindholm L, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
30. Malmqvist K, Kaban T, Edner M, Bergfeldt L. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol (SILVHIA). *Am J Cardiol* 2002; 90 (10): 1107–12.
31. Mortzell D, Malmqvist K, Held C, Kaban T. Irbesartan reduces common carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients when compared with atenolol: the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) study. *J Intern Med* 2007; 261 (5): 472–9.
32. Комитет экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр). М., 2008.
33. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–8.
34. Persson F, Rossing P, Hovind P et al. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: an IRMA 2 substudy. *Diabetes* 2006; 55 (12): 3550–5.
35. Llewelyn DE, Garcia-Puig J. How different urinary albumin excretion rates can predict progression to nephropathy and the effect of treatment in hypertensive diabetics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5 (3): 141–5.
36. Rossing K, Christensen PK, Andersen S et al. Comparative effects of Irbesartan on ambulatory and office blood pressure: a substudy of ambulatory blood pressure from the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria study. *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 569–74.
37. Andersen S, Brochner-Mortensen J, Parving HH. Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2003; 26 (12): 3296–302.
38. Palmer AJ, Annemans L, Roze S et al. Cost-effectiveness of early irbesartan treatment versus control (standard antihypertensive medications excluding ACE inhibitors, other angiotensin-2 receptor antagonists, and dihydropyridine calcium channel blockers) or late irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes, hypertension, and renal disease. *Diabetes Care* 2004; 27 (8): 1897–903.
39. Macfarlane DP, Paterson KR, Fisher M. Cardiovascular drugs as antidiabetic agents: evidence for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (7): 533–44.
40. Ernberger P, Koletsky RJ. Metabolic actions of angiotensin receptor antagonists: PPAR-gamma agonist actions or a class effect? *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7 (2): 140–5.
41. Чазова ИЕ, Мычка ВБ. Метаболический синдром. М., 2004.
42. Мычка ВБ, Мамырбаева КМ, Масенко ВП и др. Возможности антигипертензивной терапии ирбесартаном в коррекции инсулинорезистентности и нарушений мозгового кровотока у больных с метаболическим синдромом. *Cons. Med.* 2006; 8 (11): 25–30.
43. 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.
44. Clasen R, Schupp M, Foryst-Ludwig A et al. PPARgamma-activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin. *Hypertension* 2005; 46 (1): 137–43.
45. Di Filippo C, Lampa E, Tufariello E et al. Effects of irbesartan on the growth and differentiation of adipocytes in obese Zucker rats. *Obes Res* 2005; 13 (11): 1909–14.
46. Voigt JP, Bramlage P, Fink H. Hypophagic effect of the angiotensin AT(1) receptor antagonist irbesartan in rats. *Eur J Pharmacol* 2007; 535: 233–7.
47. De las Heras N, Martín-Fernández B, Miana M et al. The protective effect of irbesartan in rats fed a high fat diet is associated with modification of leptin-adiponectin imbalance. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl. 6): S37–S41.
48. Shimamura M, Nakagami H, Shimamoto T et al. Irbesartan improves endothelial dysfunction, abnormal lipid profile, proteinuria and liver dysfunction in Zucker diabetic fatty rats independent of glucose and insulin levels. *Exp Ther Med* 2011; 2 (5): 957–61.
49. Jordan J, Boye SW, Breton SL et al. Antihypertensive treatment in patients with class 3 obesity. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012; 3 (3): 93–8.
50. Taguchi I, Toyoda S, Takano K et al. Irbesartan, an angiotensin receptor blocker, exhibits metabolic, anti-inflammatory and antioxidant effects in patients with high-risk hypertension. *Hypertens Res* 2013 Feb 21. doi: 10.1038/hr.2013.3. [Epub ahead of print]

Применение диуретиков у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями

Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова

Отдел гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Минздрава РФ

Резюме

Применение диуретиков у больных артериальной гипертонией (АГ) с метаболическими нарушениями часто ограничено в связи с их неблагоприятным влиянием на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Доступные данные оправдывают применение диуретиков у больных АГ с метаболическими нарушениями в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, преимущественно с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или с антагонистами рецепторов ангиотензина II. Однако в настоящем исследовании тиазидоподобный диуретик – Индапамид ретард, обладающий дополнительными вазодилатирующими свойствами, при использовании у больных АГ с метаболическим синдромом проявил себя как препарат, способный не только эффективно снижать уровень артериального давления, но и позитивно влиять на показатели углеводного и липидного обмена как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертония, ожирение, Индапамид ретард.

Prescription of diuretics in patients with arterial hypertension and metabolic disorders

Use of diuretics in hypertensive patients with metabolic disturbances

Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova

Resume

The prescription of diuretics in patients with arterial hypertension and metabolic disorders is often limited because of their adverse influence on carbohydrate, lipid and purine metabolism. Available data justify the application of diuretics in patients with arterial hypertension and metabolic disorders in the combination with other antihypertensive drugs – mainly with inhibitors of angiotensin conversion enzyme or with antagonist receptors angiotensin II. However, thiazide-like diuretic – indapamide-retard with additional vasodilatory properties, used in patients with arterial hypertension and metabolic disorders effectively reduces not only the level of BP, but also positively influences carbohydrate, lipid metabolism, both in a monotherapy, and in the combination with other drugs.

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

Сведения об авторах

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

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

Артериальная гипертония (АГ) является основным фактором повышенного риска преждевременной смерти, инфаркта миокарда, мозгового инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Мониторинг эпидемиологической ситуации по АГ, проводимый в рамках целевой федеральной программы «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии в России», показал, что за последние 10–15 лет эпидемиологическая ситуация, связанная с АГ, существенно не изменилась. Распространенность АГ в России остается одной из самых высоких в Европе и в настоящее время составляет около 35% среди мужского населения и около 40% среди женского [1].

В многочисленных эпидемиологических исследованиях показано, что у большинства пациентов с АГ помимо повышенного артериального давления (АД) имеются дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При этом распространенность подобных состояний быстро увеличивается. Так, анализ данных пациентов из Health Search Database выявил, что приблизительно 40% больных АГ имели 3 дополнительных фактора риска против 29% 3 годами ранее [2]. Вместе с тем эффективность терапии и приверженность пациентов лечению зависят от наличия факторов риска, отягчающих течение самой АГ. Так, присутствие нарушений углеводного обмена у больных АГ снижает вероятность достижения эффективного контроля АД в 1,44, гиперхолестеринемии – в 1,45 раза, ожирения – в 1,66 раза [3].

Необходимо отметить, что повышение АД часто патогенетически связано с дислипидемией, нарушенной толерантностью к глюкозе, абдоминальным ожирением, гиперинсулинемией и гиперурикемией. АГ является одним из наиболее частых состояний при ожирении и метаболическом синдроме (МС), а по некоторым данным может быть и пусковым фактором в развитии МС. У пациентов с ожирением АГ выявляется в 2 раза чаще по сравнению с лицами с нормальной массой тела. В общеизвестном исследовании Framingham Heart Study относительный риск развития новых случаев АГ у лиц с ожирением по сравне-

нию с лицами с нормальной массой тела составил 1,75 для мужчин и 1,46 – для женщин [4]. В японском исследовании Tanno-Sobetsu Study абдоминальное ожирение повышало риск развития АГ в 2,33 раза [5]. В настоящее время абсолютно доказано, что АГ и ожирение наряду с метаболическими нарушениями, такими как дислипидемия и гипергликемия, относятся к основным факторам повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета (СД) типа 2, а их сочетание приводит к многократному возрастанию этого риска.

По данным работ, проведенных в отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, установлено, что тяжесть АГ (степень и наличие поражения органов-мишеней) у пациентов с дополнительными факторами риска напрямую зависит от их количества [6]. При этом подходы к антигипертензивной терапии у данной категории пациентов должны отличаться от таковых у пациентов, имеющих низкий риск развития ССЗ. Эти данные были приняты во внимание в европейских и российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ, при этом интенсивность вмешательства при формировании профилактического и терапевтического подхода должна быть обусловлена суммарным сердечно-сосудистым риском.

Основная цель лечения АГ у пациентов с метаболическими нарушениями заключается в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них путем достижения и поддержания целевых уровней АД, а также путем применения методов, направленных на коррекцию всех имеющихся модифицируемых факторов риска. Доказано, что у пациентов с АГ и метаболическими расстройствами эффективным в плане снижения сердечно-сосудистых осложнений может быть только достаточное низкий уровень целевого АД, вместе с этим именно у этой категории пациентов наиболее сложно достичь целевых значений АД.

К антигипертензивным препаратам, применяемым для лечения данной категории больных, предъявляются осо-

бые требования: они должны эффективно снижать АД на протяжении суток, не оказывать неблагоприятного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмен, обладать органопротективным действием, снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Современные рекомендации по лечению АГ исходят из принципа равенства всех групп антигипертензивных препаратов при условии адекватного снижения АД, а выбор средства рекомендуют делать, исходя из дополнительных показаний к назначению конкретной группы препаратов.

Несомненным преимуществом для лечения АГ у больных с метаболическими нарушениями пользуются препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) ввиду их высокой антигипертензивной эффективности и отсутствия негативного влияния на углеводный и липидный обмен. Однако в клинической практике сложно представить себе достижение целевого уровня АД у данной категории пациентов без использования диуретиков.

Антигипертензивный эффект диуретиков связывают с влиянием на один из патогенетических механизмов развития АГ – задержку натрия в организме. Обсуждаются два основных возможных механизма гипотензивного действия диуретиков: уменьшение содержания натрия и, следовательно, объема жидкости в организме и воздействие на сосуды независимо от натрийуреза [7]. Таким образом, сразу после назначения лекарства АД снижается из-за уменьшения объема внеклеточной жидкости, приводящего к падению венозного возврата и уменьшению сердечного выброса на фоне незначительного роста общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и активности РААС. В последующем (после 6–8 нед лечения) происходит снижение реакции сосудов на симпатическую нервную стимуляцию (периферическая вазодилатация),

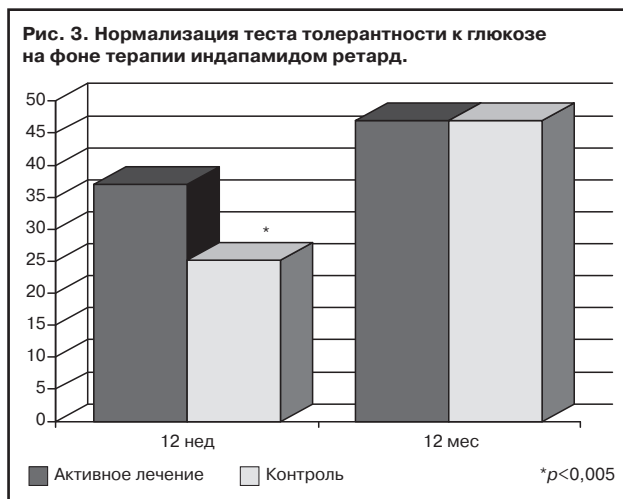
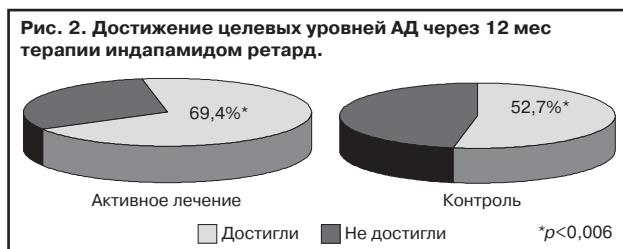
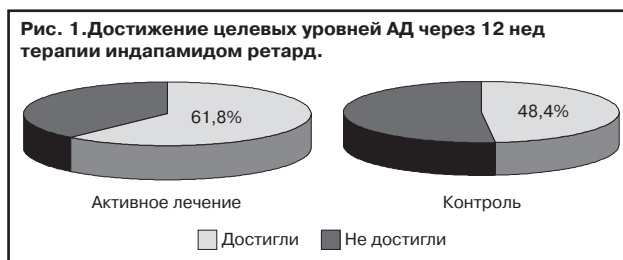
которая может носить компенсаторный характер в ответ на небольшое, но длительное уменьшение объема плазмы крови. На фоне продолжающейся терапии диуретиками отмечается рост сердечного выброса, некоторое увеличение объема внеклеточной жидкости и снижение ОПСС до уровня ниже того, который был до начала терапии. Однако прямое вазодилатирующее действие доказано только для тиазидоподобного диуретика – индапамида. Некоторая активация РААС сохраняется в течение всего времени применения диуретиков.

Выраженность влияния диуретиков на уровень АД является предметом дискуссий уже в течение длительного времени. Большинство авторов считают, что гидрохлоротиазид в дозах 50–100 мг оказывает на АД такое же действие, как другие антигипертензивные препараты. Однако некоторые ученые отмечают, что при монотерапии тиазидные диуретики (ТД) в многоцентровых исследованиях оказались менее эффективными, чем эталонные препараты из основных групп антигипертензивных средств [7]. В то же время при недостаточной эффективности монотерапии препаратами из других групп добавление диуретиков позволяло в большинстве случаев добиться желаемого эффекта.

Эффективность мочегонных препаратов в плане уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ была продемонстрирована множеством исследований. По данным метаанализа, базирующегося на результатах почти 50 крупных рандомизированных клинических исследований, В.Psaty и соавт. выявили, что по всем показателям исходов низкодозовые диуретики превосходят плацебо и β -адреноблокаторы [8]. При применении низких доз диуретиков в сравнении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) наблюдается более низкий риск сердечно-сосудистой смертности, инсульта и застойной сердечной недостаточности; с блокаторами кальциевых каналов и α -адреноблокаторами – сердечно-сосудистой смертности и застойной сердечной недостаточности. Достоверных различий в сравнении с блокаторами рецепторов ангиотензина II не отмечено. Важно подчеркнуть, что в метаанализ были включены больные АГ, но без хронической сердечной недостаточности и инфаркта миокарда, при этом длительность антигипертензивной терапии составляла не менее 1 года. Данные другого метаанализа, проведенного группой BPLTTC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration – 2-й цикл) и базирующегося на результатах 14 крупных рандомизированных клинических исследований, показали, что сравнение диуретиков/ β -адреноблокаторов с ИАПФ выявило тенденцию к преимуществу диуретиков/ β -адреноблокаторов в отношении снижения риска инсульта на 9% и сердечной недостаточности – на 7%, а при сравнении с блокаторами кальциевых каналов – сердечной недостаточности на 34%. По данным еще одного метаанализа F.Messerli [9], диуретики оказались гораздо более эффективными, чем β -адреноблокаторы, в снижении риска развития инсульта, ишемической болезни сердца, а также общей смертности, смертности от инсульта и сердечно-сосудистой патологии у больных АГ пожилого возраста.

Таким образом, по данным разных метаанализов, диуретики как минимум не уступают другим классам антигипертензивных препаратов по влиянию на «жесткие» точки, а у лиц пожилого возраста оказываются гораздо более эффективными, чем β -адреноблокаторы.

Но, к сожалению, большинство диуретических препаратов обладают такими неприятными побочными эффектами, как гипокалиемия, нарушение углеводного, липидного и пуринового обменов, снижение потенции. Накопилось множество наблюдений о неблагоприятном действии мочегонных препаратов на углеводный, липидный обмен и чувствительность тканей к инсулину как у больных СД, так и у больных АГ без СД. Согласно результатам клинических наблюдений, все ТД в той или иной мере



ухудшают углеводный обмен, особенно в больших дозах или у лиц с наследственной предрасположенностью к СД [10]. Диабетогенное действие ТД выражается в повышении тощаковой глюкозы крови, гликированного гемоглобина, ухудшении толерантности к глюкозе, появлении клинических симптомов СД и даже некетонемической гиперосмолярной комы. Чем выше исходный уровень гликемии, тем в большей степени он повышается на фоне применения ТД. На степень выраженности нарушения углеводного обмена при применении данного класса мочегонных препаратов влияют также длительность их применения и возраст больных. Начальные изменения показателей углеводного обмена проявляются при назначении гидрохлоротиазида в дозе 25 мг/сут. У лиц молодого возраста нарушение толерантности к глюкозе выявляется в среднем после 5 лет непрерывного приема тиазидных мочегонных препаратов, а у больных старше 65 лет – в течение первых 1–2 лет приема препарата. У больных СД показатели гликемии ухудшаются в течение нескольких дней от начала приема ТД, тогда как у пациентов с АГ без сопутствующего СД – через 2–6 лет непрерывного приема препарата. Нарушение углеводного обмена и снижение чувствительности тканей к инсулину на фоне применения тиазидных диуретиков, вероятно, связано с гипокалиемией, которая сопровождается снижением секреции инсулина в поджелудочной железе и увеличением секреции менее активного проинсулина с

уменьшением стимулирующего влияния симпатикоадренальной системы на секрецию инсулина.

ТД, помимо неблагоприятного влияния на углеводный обмен, могут оказывать и негативное действие на липидный обмен в виде повышения содержания в крови общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) [11]. Результаты ряда клинических исследований показали, что ТД и тиазидоподобный – хлорталидон вызывают повышение уровня ОХС на 5–20%, ТГ – на 15–30% [12, 13]. Нарушение липидного обмена на фоне приема ТД, возможно, опосредовано гиперинсулинемией, которая наблюдается при применении данной группы мочегонных средств.

Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота и т.д.) также могут вызывать нарушение толерантности к глюкозе, глюкозурию и развитие некетонемической комы. Вероятно, механизм диабетогенного действия данного класса мочегонных средств обусловлен прямым торможением транспорта глюкозы через клеточную мембрану. Противоречивы имеющиеся в литературе сведения о влиянии петлевых диуретиков на липидный обмен. В работах одних авторов имеются указания на повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП [14], в работах других не было обнаружено достоверных изменений липидного профиля на фоне приема петлевых диуретиков [15].

В связи с этим применение большинства диуретических препаратов у больных АГ с метаболическими нару-

Таблица 1. Динамика показателей СМАД за сутки на фоне 24 нед терапии индапамидом ретард, М±m

Показатель	До	После	p
САД _{макс} , мм рт. ст.	158,4±4,35	135,0±2,19	≤0,001
САД _{ср} , мм рт. ст.	128,6±1,87	120,1±1,80	≤0,001
САД _{мин} , мм рт. ст.	110,7±2,34	92,4±3,76	≤0,01
ИБ САД, %	24,9±3,88	18,5±4,16	н/д
ИП САД, мм рт. ст./ч	195,6±62,6	87,7±50,9	н/д
ДАД _{макс} , мм. рт. ст.	100,25±2,13	88,85±1,67	≤0,01
ДАД _{сред} , мм рт. ст.	78,5±5,61	65,3±6,3	≤0,05
ДАД _{мин} , мм рт. ст.	67,4±3,9	64,7±5,31	н/д
ИБ ДАД, %	39,35±6,37	25,3±4,5	≤0,01
ИП ДАД, мм рт. ст./ч	206,0±67,0	86,4±35,2	н/д
Среднесуточное АД _{макс} , мм рт. ст.	122,0±3,24	100,8±3,26	≤0,01
Среднесуточное АД _{сред} , мм рт. ст.	100,6±3,13	85,0±2,53	≤0,05
Среднесуточное АД _{мин} , мм рт. ст.	81,6±3,46	66,6±2,31	≤0,01
STD САД, мм рт.ст.	14,9±2,14	11,3±1,38	н/д
STD ДАД, мм рт. ст.	10,1±0,58	9,2±0,36	н/д
STD СрАД, мм рт.ст.	12,4±1,5	9,3±1,46	н/д
ЧСС _{сред} , уд/мин	70,25±1,87	74,07±1,88	н/д
СИ САД, %	9,2±1,35	11,7±2,5	н/д
СИ ДАД, %	11,5±1,8	12,1±1,9	н/д

Примечание. Здесь и далее в табл. 2 н/д – недостоверно; ИВ – индекс времени; ИП – индекс площади; СИ – суточный индекс; STD – стандартное отклонение.

Таблица 2. Динамика метаболических показателей на фоне 24 нед терапии индапамидом ретард, М±m.

Показатели	До	После	p
Глюкоза тощаковая, ммоль/л	4,94±0,15	4,70±0,10	н/д
Глюкоза постпр., ммоль/л	6,41±0,49	5,62±0,45	≤0,005
ХС, ммоль/л	5,94±0,31	5,41±0,15	н/д
ТГ, ммоль/л	3,36±0,51	1,75±0,61	≤0,005
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,15±0,07	1,2±0,16	н/д
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,58±0,18	3,22±0,14	≤0,05

шениями ограничено. Исключение составляют тиазидоподобные, но существенно отличающиеся от них по своим свойствам, препараты, такие как индапамид ретард (Арифон® ретард). Эффективная концентрация индапамида при использовании в форме замедленного высвобождения – индапамид ретард в дозе 1,5 мг сохраняется по крайней мере 24 ч и обеспечивает стойкий антигипертензивный эффект на протяжении суток при приеме 1 таблетки в день [16]. Особенности препарата индапамид ретард заключаются в том, что он обладает двойным действием. С одной стороны, он обеспечивает некоторое увеличение диуреза, устраняя избыточное содержание натрия в сосудистой стенке, с другой – у него имеется первичный вазодилатирующий эффект, обусловленный регуляцией входа кальция в гладкомышечные клетки и влиянием на синтез простагландинов.

По данным многих исследований, по своей антигипертензивной активности индапамид ретард существенно превосходит гидрохлоротиазид, длительность его стабильного антигипертензивного эффекта может составлять до 32 ч. Преимущество индапамида ретард перед ИАПФ-эналаприлом (одним из наиболее эффективных средств в уменьшении гипертрофии левого желудочка) были продемонстрированы в исследовании LIVE (Left ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril), при этом на фоне применения препарата индапамид ретард гипертрофия левого желудочка уменьшалась на 6%, против 1,4% при использовании эналаприла [14].

И наконец, индапамид ретард является единственным из диуретиков, доказавшим свою эффективность и безопасность в прямом сравнительном исследовании с эналаприлом – NESTOR (NatriliX SR vs Enalapril Study in Type 2 Diabetic Hypertensives with Microalbuminuria) у больных СД типа 2. Он не только эффективно уменьшал микроальбуминурию, но и не хуже, чем эналаприл, влиял на биохимические показатели. Соотношение альбумин/креатинин снижалось достоверно – на 35% в группе индапамида ретард и на 39% – в группе эналаприла. Клиренс креатинина снизился в группе индапамида ретард на $3,6 \pm 1,2$ мкмоль/мин, и на $4,0 \pm 10,9$ мкмоль/мин в группе эналаприла. Изменение уровня калиемии составило $-0,2$ ммоль/л на фоне назначения индапамида ретард и $+0,1$ ммоль/л при лечении эналаприлом [15].

Подтверждением благоприятного влияния индапамида ретард на биохимические показатели могут служить и данные I.Fosgen и соавт. [17], полученные у пожилых пациентов с АГ. Так, терапия индапамидом ретард у пожилых пациентов с АГ и сопутствующей патологией сопровождалась снижением уровня глюкозы в крови натощак на 10,9%, гликированного гемоглобина – на 6,6%, ТГ – на 6%, ОХС – на 6,5%. При этом уровень калия снизился всего на 0,14 ммоль/л.

Помимо выраженного кардио- и нефропротективного действия индапамид ретард отличает метаболическая нейтральность. Отсутствие влияния препарата на углеводный, липидный и пуриновый обмены было доказано на основании результатов метаанализа трех рандомизированных двойных слепых исследований, в которых он использовался [18]. В общей сложности в анализе участвовало 1195 пациентов, из которых у 505 имелась гипертрофия левого желудочка. Было установлено, что после 2–3-месячного назначения индапамида ретард достоверных изменений уровня липидов и глюкозы в крови отмечено не было. Метаболическая нейтральность данного лекарственного средства сохранялась и после 9 и 12 мес лечения. Уровень мочевой кислоты незначительно повышался после начала терапии, но в дальнейшем возвращался к исходному уровню.

В Российской Федерации оценка эффективности терапии индапамидом ретард (Арифон® ретард) и его влияния на показатели углеводного, липидного, пуринового обмена и электролитный баланс у больных АГ с МС проводилась в рамках программы МИНОТАВР [19]. Вторичная цель иссле-

дования состояла в изучении влияния немедикаментозных методов лечения ожирения на массу тела, показатели углеводного, липидного, пуринового метаболизма. В связи с этим на протяжении всего исследования всем пациентам давались рекомендации, направленные на снижение массы тела, включающие умеренно гипокалорийную диету и повышение физической активности. Кроме того, оценивалась приверженность больных антигипертензивной терапии индапамидом ретард при интенсивном врачебном контроле и последующем длительном самоконтроле.

Данная программа представляла собой открытую рандомизированную многоцентровую программу с параллельными группами пациентов АГ 1-й степени с МС. Исследование состояло из трех фаз: вводной фазы (скрининг пациентов не ранее 7 дней до рандомизационного визита), 12-недельной фазы активного лечения и наблюдения и 36-недельной фазы самоконтроля пациентов.

В программу включались пациенты в возрасте от 18 до 80 лет с АГ 1-й степени (систолическое АД – САД – больше 140 и меньше 160 мм рт. ст., диастолическое АД – ДАД больше 90 и меньше 100 мм рт. ст.), индекс массы тела более 27 кг/м², признаками абдоминального типа ожирения (объем талии/объем бедер более 0,9 у мужчин и более 0,8 у женщин и/или объем талии более 89 см для женщин и более 102 см для мужчин) и признаками нарушений углеводного и липидного обменов.

После завершения фазы скрининга, не позднее чем через 7 дней, подходящие для исследования пациенты были рандомизированы методом «конвертов» на две группы. Пациентам группы активного лечения был назначен индапамид ретард в сочетании с немедикаментозными мероприятиями, направленными на снижение массы тела, а пациенты группы контроля применяли только немедикаментозные мероприятия без антигипертензивной терапии. Через 4 нед после начала приема препарата проводился контроль оценки клинического состояния пациента и возможной коррекции терапии в группе активного лечения (при отсутствии ответа на проводимое лечение – снижение САД менее чем на 10 мм рт. ст. и/или ДАД менее чем на 5% от исходного). После завершения всеми пациентами 12-недельного этапа лечения был проведен промежуточный анализ эффективности и переносимости терапии индапамидом ретард, эффективности немедикаментозных мероприятий и комплаентности больных.

Через 12 нед в результате проводимого лечения целевого уровня АД достигли 64% пациентов, принимавших индапамид ретард, и 41% пациентов контрольной группы (рис. 1). После этого визита лечащие врачи дали всем пациентам рекомендации для дальнейшей антигипертензивной терапии. К последнему завершающему визиту спустя 12 мес от начала программы 82,3% пациентов группы активного лечения принимали индапамид ретард, 13,7% – комбинированную терапию индапамидом ретард и периндоприлом, 3,2% – индапамидом ретард и другими антигипертензивными препаратами и 0,8% – другими антигипертензивными препаратами. Пациентам контрольной группы был назначен в 52,7% случаев индапамид ретард, в 10,5% – комбинация индапамида ретард и периндоприла, в 6,3% – комбинация индапамида ретард с другими антигипертензивными средствами и в 30,5% – другие антигипертензивные препараты. На завершающем визите увеличилось число пациентов, достигших целевого уровня АД в обеих группах. Но по-прежнему в группе активного лечения регистрировалось большее число лиц, достигших целевого уровня АД, по сравнению с контрольной группой – 69,4 и 52,7% соответственно (рис. 2). Спустя 12 мес отмечалось дальнейшее снижение САД и ДАД в обеих группах с явным преимуществом в пользу группы активного лечения, что сопровождалось дальнейшим увеличением числа пациентов, достигших целевого уровня АД в обеих группах.

Более того, терапия индапамидом ретард показала не только его нейтральное, но, вероятно, и положительное дей-

ствии на метаболические процессы. Уже через 12 нед лечения индапамидом ретард большинство пациентов достигли целевых уровней глюкозы. У 37% пациентов группы активного лечения и у 25,2% группы контроля нормализовалась толерантность к глюкозе. Через 1 год число таких пациентов повысилось в обеих группах и составило 62% в группе активного лечения и 50% – в группе контроля (рис. 3).

Как через 12 нед, так и через 1 год на фоне терапии индапамидом ретард отмечалось небольшое снижение уровня мочевой кислоты, однако достоверности не получено. Динамики показателей электролитного состава крови – натрия и калия также не наблюдалось, как у больных, получавших индапамид ретард, так и у пациентов контрольной группы.

Переносимость лечения индапамидом ретард была хорошей. Нежелательные явления встречались в 0,7% случаев у пациентов группы контроля и в 0,4% случаев – у пациентов в группе активного лечения. По оценке лечащих врачей, эти нежелательные явления не имели причинно-следственной связи с проводимой терапией.

В отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова также изучались антигипертензивные и метаболические свойства индапамида ретард у пациентов АГ 1–2-й степени с МС в качестве монотерапии, но уже без активных немедикаментозных мероприятий по лечению ожирения [6]. Индапамид ретард в дозе 1,25 мг/сут был назначен 30 больным (17 женщинам и 13 мужчинам). Средний возраст больных составил $49,8 \pm 1,8$ года, клиническое САД и ДАД – $165,2 \pm 5,4$ и $94,3 \pm 1,9$ мм рт. ст. соответственно. У всех пациентов было ожирение по абдоминальному типу, индекс массы тела составлял $33,31 \pm 1,7$ кг/(м)², объем талии – $105,7 \pm 3,3$ см.

Всем больным до начала терапии и через 24 нед проводилось антропометрическое исследование, определение показателей углеводного, липидного обменов и суточное мониторирование АД (СМАД).

Целевых уровней АД менее 130/85 мм рт. ст. по САД и ДАД достигли 55% пациентов. По результатам СМАД, на фоне 24-недельной монотерапии индапамидом ретард в целом по группе отмечалось достоверное снижение большинства значений АД за сутки (табл. 1).

Со стороны показателей углеводного обмена на фоне терапии индапамидом ретард отмечалось достоверное снижение постпрандиального уровня гликемии с $6,41 \pm 0,49$ до $5,62 \pm 0,45$ ммоль/л ($p < 0,005$). Тогда как уровень глюкозы, измеренной натощак, существенно не менялся (табл. 2).

В результате лечения индапамидом ретард произошло достоверное снижение уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с $3,58 \pm 0,18$ до $3,22 \pm 0,14$ ммоль/л и ТГ с $3,36 \pm 0,51$ ммоль/л до $1,75 \pm 0,61$ ммоль/л ($p < 0,005$) и повышение уровня ХС ЛПВП с $1,15 \pm 0,07$ ммоль/л до $1,32 \pm 0,16$ ммоль/л, однако повышение ХС ЛПВП было недостоверным. Уровень ОХС сыворотки крови достоверно не менялся (см. табл. 2).

Масса тела пациентов, принимающих индапамид ретард, за время лечения существенно не изменилась.

Таким образом, доступные данные оправдывают применение диуретиков у больных АГ с метаболическими нарушениями, преимущественно в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Однако тиазидоподобный диуретик индапамид ретард, обладающий дополнительными вазодилатирующими свойствами, имеет несомненные преимущества в лечении АГ у пациентов с метаболическими расстройствами перед другими диуретическими препаратами. В программе МИНО-ТАВР у больных АГ с МС индапамид ретард в комбинации с немедикаментозным лечением ожирения проявил себя как препарат, способный не только эффективно снижать уровень АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обменов. Аналогичные данные были получены в ходе работ по изучению антигипертензивных и метаболических свойств индапа-

мида ретард, выполненных в отделе системных гипертензий института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова. Однако в последнем случае активных немедикаментозных мероприятий по лечению ожирения не проводилось. Установленные в результате данных исследований дополнительные позитивные метаболические эффекты индапамида ретард при лечении больных АГ с МС наряду с его антигипертензивной эффективностью и известными из литературных источников выраженными кардио- и нефропротективными свойствами делают его препаратом выбора из группы мочегонных для лечения больных АГ и с метаболическими нарушениями.

Литература

1. Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2005–2007 гг.), проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». Информационно-статистический сборник. М., 2008.
2. Sturkenboom M et al. Prevalence and treatment of hypertensive patients with multiple cardiovascular risk factors in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14 (Suppl. 2): 48–9.
3. Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А. и др. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам. М., 2009.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1867–72.
5. Obnishi H, Saitoh S, Akasaka H et al. Incidence of hypertension in individuals with abdominal obesity in a rural Japanese population: the Tanno and Sobetsu study. *Hypertens Res* 2008; 31: 1385–90.
6. Жернакова Ю.В. Клиническая характеристика различных вариантов течения метаболического синдрома и возможности влияния антигипертензивной терапии на уровень

артериального давления, состояние углеводного, липидного обмена и выраженность ожирения у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Дисс... д-ра мед. наук. М., 2012.

7. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд. 2005: 14–1536.
8. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD. *JAMA* 2003; 289 (19): 2534–44.
9. Messerli FH. *JAMA* 1998; 279: 1903–7.
10. Houston MC. The Effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive nondiabetics and diabetics. *Am Heart J* 1988; 115 (3): 640–56.
11. Ames RP. Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors of coronary heart disease: possible alternative drug therapies. *Am J Cardiol* 1983; 51: 632–8.
12. Gluck Z, Weidmann P, Mordasini R. Increased serum low-density lipoprotein cholesterol in men, treated short-term with the diuretic chlorthalidone. *Metabolism* 1980; 29: 240–5.
13. Johnson BF. The emerging problem of plasma lipid changes during antihypertensive therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4 (Suppl. 2): S213–S221.
14. Gosse P, Sheridan DJ, Zamad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
15. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613–22.
16. Grimm RH, Grandits GA, Culter JA et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the treatment of Mild hypertension Study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 638–48.
17. Fosgen I. *Eur J Ger* 2001; 3: 1–6.
18. Weidman P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drug safety* 2001; 24: 1155–165.
19. Мычка В.В., Чазова И.Е. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома. *Cons. Med.* 2006; 8 (5): 46–50.

Коррекция дислипидемий при сопутствующей артериальной гипертензии с позиций обновленной парадигмы сердечно-сосудистого риска

В.С.Гуревич

Медицинский факультет ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет;
Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена

Резюме

Обзор посвящен особенностям комбинированной терапии дислипидемии и артериальной гипертензии с учетом новой оценки уровней сердечно-сосудистого риска, изложенной в Европейских и Российских рекомендациях 2011–2012 гг. Рассматриваются современные представления о синергетических взаимоотношениях между дислипидемией и артериальной гипертензией. Приводятся данные клинических исследований, посвященных изучению эффективности комбинированного применения амлодипина и atorvastatina у пациентов с дислипидемией и артериальной гипертензией. Обсуждаются результаты использования фиксированных комбинаций этих препаратов с целью улучшения приверженности пациентов к лечению.

Ключевые слова: дислипидемия, артериальная гипертензия, комбинированная терапия, atorvastatin, амлодипин, приверженность к терапии

Correction of dyslipidemias in concurrent hypertension in the context of an updated paradigm of cardiovascular risk
V.S.Gurevich

Summary

The review deals with the specific features of combination therapy for dyslipidemias and hypertension in view of the new cardiovascular risk assessment set forth in the 2011–2012 European and Russian guidelines. It considers current view of synergistic relationships between dyslipidemia and hypertension.

The data of clinical trials of the efficiency of co-administration of amlodipine and atorvastatin in patients with dyslipidemia and hypertension are given. The results of using the fixed-dose combinations of these drugs to improve patient compliance with treatment are discussed.

Key words: dyslipidemia, hypertension, combination therapy, atorvastatin, amlodipine, therapy compliance.

Сведения об авторе

Гуревич Виктор Савелевич – д-р меднаук, проф., зав. Отделом Атеросклероза Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного университета; руководитель Центра атеросклероза Клинической больницы №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА Минздрава РФ

Введение

Дислипидемия и артериальная гипертония (АГ) вместе с нарушениями углеводного обмена и курением являются ведущими независимыми факторами сердечно-сосудистого риска (ССР), эффективная коррекция которых приводит к существенному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1].

Вместе с тем в клинической практике нередко имеют место ситуации, когда при выборе индивидуальной тактики лечения возникают затруднения в оценке приоритетов для назначения гипотензивной и/или гиполипидемической терапии, а также в решении о своевременности перехода от немедикаментозной терапии к фармакологическому контролю того или иного фактора риска.

Чаще всего подобного рода сомнения возникают на начальном этапе лечения, когда пациенту, а иногда и врачу необходимость срочного назначения фармакотерапии не представляется очевидной. Напротив, иногда встречается и недооценка значения немедикаментозной терапии, особенно на фоне активного применения лекарственных средств. Основными приемами, позволяющими избегать упомянутых трудностей, являются адекватная оценка ССР, эффективное использование инструментальных и лабораторных методов диагностики, стимуляция приверженности пациентов лечению, оптимальное сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения и, наконец, правильное использование современных практических рекомендаций по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Целью настоящей статьи является комментарий к обновленным определениям категорий ССР, представленных в новых Российских рекомендациях Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 5-го пересмотра 2012 г., в основу которых положены Рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) и Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society – EAS) «Диагностика и лечение дислипидемий», в части, использующейся при гиполипидемической терапии у пациентов с АГ [2, 3].

Новая классификация ССР ESC/EAS 2011 г. и НОА 2012 г.

Представления об уровнях ССР в последних совместных рекомендациях ESC и EAS по диагностике и лечению дислипидемий претерпели серьезные изменения по сравнению с предыдущими редакциями этого документа. Это нашло отражение и в обновленных рекомендациях Российского национального общества по изучению атеросклероза 2012 г. Изменения коснулись не только таблиц определения ССР – шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), но и характеристик категорий пациентов с разным уровнем риска. В российских и европейских рекомендациях они изложены следующим образом.

Категория очень высокого риска: больные с ишемической болезнью сердца и/или симптомным атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом, подтвержденными диагностическими методами (коронароангиография, радионуклидные методы исследования, стресс-эхокардиография, дуплексное сканирование артерий); больные сахарным диабетом (СД) 2-го типа либо больные СД 1-го типа и с поражением органов-мишеней (микроальбинурия); больные хронической почечной недостаточностью и почечной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²), 10-летний риск по шкале SCORE 10% и более.

Категория высокого риска: хотя бы один выраженный фактор риска, например семейная дислипидемия (или уровень общего холестерина – ХС более 8,0 ммоль/л) либо выраженная АГ, 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE 5% и более, но менее 10%.

Категория умеренного риска: 10-летний риск по шкале SCORE 1% и более, но менее 5%. К этой категории можно отнести многих лиц среднего возраста. Дальнейшая корректировка риска проводится с учетом наличия семейного анамнеза ранних ССЗ (мужчины в возрасте до 55 лет и женщины до 65 лет), наличия абдоминального ожирения, степени физической активности, уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, высокочувствительного С-реактивного белка, ЛП(а), фибриногена, гомоцистеина, апоБелка В и социального статуса.

И, наконец, **категория низкого риска:** 10-летний риск по шкале SCORE менее 1%.

Самое существенное изменение произошло в обновлении понятий высокого и очень высокого риска. В настоящее время в зону очень высокого ССР в соответствии с последними рекомендациями попадают пациенты не только с острыми, но и хроническими формами коронарной болезни сердца, в то время как, например, пациенты с выраженной гипертонией без других факторов риска рассматриваются как пациенты высокого риска, что, в частности, требует однозначного достижения целевого уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) менее 2,5 ммоль/л. Шкалы SCORE используют при определении всех категорий риска, но со следующими ограничениями: оценку риска по шкале SCORE не нужно проводить у лиц с подтвержденным ССЗ (например, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе), с СД 2 или СД 1, с микроальбинурией, семейной гиперлипидемией, тяжелой АГ, хронической почечной недостаточностью. Такие больные автоматически относятся к группе очень высокого и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и требуют интенсивной терапии, направленной на коррекцию факторов риска. Попутно следует отметить дополнения к использованию шкалы SCORE в новой редакции. Во-первых, шкала SCORE в настоящем ее виде позволяет оценить риск развития не только фатальных событий, но также определить общий риск развития ишемической болезни сердца и других ССЗ в течение 10 лет. Для этого нужно умножить полученный риск по шкале SCORE (фатальные ССЗ в течение 10 лет) на 3 у мужчин и на 4 у женщин. Кроме того, наличие дополнительных факторов риска увеличивает общий ССР (например, низкий уровень ХС ЛПВП). В контексте настоящего обзора обращает на себя внимание тот факт, что даже в области низкого и умеренного риска (менее 5,0% по шкале SCORE) имеют место значения систолического артериального давления (АД), требующие коррекции, в том числе и медикаментозной. Взаимосвязь между уровнем ССР и целевыми значениями ХС ЛПНП не изменилась. Однако в связи с перемещением хронических форм коронарной болезни сердца (КБС) с уровня высокого риска (как это было в предыдущих редакциях рекомендаций) на уровень очень высокого риска условная область первичной профилактики клинических проявлений коронарного атеросклероза расширилась, а существование группы пациентов с сочетанием умеренной дислипидемии и АГ получило формализованный статус.

Патофизиологический синергизм дислипидемии и АГ

Следует подчеркнуть, что вклад в атерогенез дислипидемии и АГ как независимых факторов ССР хорошо изучен [4, 5]. Вместе с тем особого внимания заслуживает синергетический характер их взаимоотношений [6–8]. Гиперхолестеринемия, как было продемонстрировано в ряде экспериментальных исследований, инициирует ряд патофизиологических механизмов, которые ведут к снижению биодоступности оксида азота (NO), увеличению ригидности сосудистой стенки, повышению чувствительности гладкомышечных клеток к натрию, активации кальциевых каналов [9, 10]. Оказалось, что эластичность сосудистой стенки в местах, примыкающих к формирую-

щейся атеросклеротической бляшке, претерпевает серьезные изменения от преходящей кратковременной гиперэластичности до ее постоянного снижения [11, 12]. Механические свойства сосудов большого и среднего калибра у пациентов с первичной дислипидемией нарушаются задолго до клинических проявлений АГ. Если речь идет о семейной гиперхолестеринемии, то сосудистый ремоделинг можно наблюдать уже в детском возрасте [13]. Эластические свойства сосудистой стенки изменяются и при вторичных дислипидемиях: нефрогенной, диабетической, постменопаузальной и др. [14–16]. На механические свойства сосудов, как оказалось, косвенно влияют также низкий уровень ХС ЛПВП и гипертриглицеридемия [17]. Все эти факторы, без сомнения, вносят значительный вклад в стойкое повышение АД. Показано, что длительная гиперхолестеринемия ассоциирована не только с макрососудистыми изменениями. Увеличение содержания ХС в артериолах приводит к существенному изменению анатомии и функции микрососудистой системы. Плотность микрососудистого ложа при этом значительно снижается. Такого рода изменения могут иметь место в разных тканях и органах, например, в мышечной ткани, почках и подкожной клетчатке. Следствием этого является, в частности, нарушение регуляции периферического сопротивления, что способствует подъему АД. Таким образом, несмотря на отсутствие в системе микроциркуляции прямого морфологического субстрата атеросклероза – атеросклеротической бляшки, гиперлипидемия вносит серьезный вклад в повреждение кровообращения и на этом уровне [18]. Исследования последних десятилетий выявили и обратную связь АГ с прогрессированием атеросклеротического повреждения сосудистой стенки. В экспериментальных работах неоднократно выявлено прямое влияние повышенного АД на скорость и степень проникновения атерогенных ЛП в сосудистую стенку. Предложено несколько возможных вариантов этого процесса. Одним из них является так называемая прессорная конвекция, когда надмолекулярные комплексы, которыми являются липопротеиновые частицы, способны под давлением проникать в субэндотелиальное пространство. Другим вероятным механизмом может быть усиленная миграция ЛП в сосудистую стенку в результате ее механического растяжения в условиях повышенного АД. В эксперименте обнаружено, что в этом случае липопротеиновые частицы концентрируются в области внутренней эластической мембраны сосудистой стенки, которая, как известно, играет важную роль в формировании и консолидации атеросклеротической бляшки [19]. Ключевую роль в осуществлении прессорной конвекции липидов в сосудистую стенку играет эндотелий. При повышенном АД снижение механической барьерной функции эндотелия может приводить к неконтролируемому проникновению ЛП в сосудистую стенку, которое еще более увеличивается при гиперлипидемии [20]. На основании математического моделирования, в котором принималась во внимание многослойность сосудистой стенки, экспериментальные данные интерпретировались с учетом величины скорости сдвига. Расчеты показали, что АГ в большей степени способствует миграции липидов в сосудистую стенку при снижении скорости сдвига в участках атеросклеротического поражения артерий среднего калибра [21].

Результаты клинических исследований

Одним из первых многоцентровых клинических исследований, результаты которых позволили подтвердить на практике представления об аддитивном эффекте комбинированной гиполипидемической и гипотензивной терапии, стало исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [22].

«Липидснижающая» ветвь этого исследования – ASCOT-LLA – была частью основного исследования, включавшего 19 257 пациентов с АГ, рандомизированных в одну из двух

групп с разными гипотензивными стратегиями (ASCOT-BPLA). В ASCOT-BPLA профилактика сосудистых событий базировалась на достижении целевого уровня АД с помощью терапии блокатором кальциевых каналов амлодипином с добавлением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла и сравнивалась с терапией, основанной на β -блокаторе атенололе с добавлением диуретика бендрофлуметиазида.

Пациентам на базовой терапии амлодипином или атенололом с общим ХС (ОХС) менее 6,5 ммоль/л и не получавшим статинов или фибратов (всего 10 305 пациентов) назначали 10 мг аторвастатина или плацебо. На последующих визитах для достижения целевого уровня АД добавляли периндоприл к амлодипину и бендрофлуметиазид-калий к атенололу.

В ASCOT-LLA у пациентов с хорошо контролируемой АГ без признаков КБС аторвастатин достоверно снижал частоту новых коронарных событий и инсультов. По сравнению с плацебо переключение на аторвастатин приводило к достоверному снижению на 37% относительного риска нефатального инфаркта миокарда и фатальной КБС во время периода наблюдения в среднем 3,3 года и ассоциировалось со средним снижением ОХС и ХС ЛПНП на 1,1 и 1 ммоль/л соответственно. Эти данные были сравнимы по результатам с другими гиполипидемическими исследованиями и, по мнению многих специалистов, расширили доказательную базу первичной профилактики КБС на пациентов с АГ с эффективным контролем АД при умеренном ССР.

Исследование ASCOT-BPLA продолжалось некоторое время после преждевременного прекращения ASCOT-LLA из-за явного преимущества гиполипидемической терапии по сравнению с плацебо, но тоже было остановлено досрочно после периода в среднем 5,5 года. Пациенты, которым был назначен амлодипин, имели значительно меньше сердечно-сосудистых событий (включая все коронарные события, инсульты и сердечно-сосудистые смерти), чем пациенты с терапией, базировавшейся на атенололе.

Не было выявлено заметных различий между группами амлодипина и атенолола в степени снижения ОХС и ХС ЛПНП под действием аторвастатина. Это касалось также триглицеридов, которые эффективно снижались аторвастатином, независимо от гипотензивной терапии. ХС ЛПВП повышался также независимо от вида гипотензивной терапии.

В обеих группах гипотензивной терапии первичные точки нефатального инфаркта миокарда и фатальной КБС были значительно ниже в группе аторвастатина, чем в группе плацебо. Эффективность гиполипидемической терапии в отношении конечных точек была выше в группе амлодипина. Так, по сравнению с плацебо у пациентов на аторвастатине достоверно снизилась на 53% относительная частота первичных конечных точек в группе амлодипина, в то время как относительная частота таковых в группе атенолола снизилась только на 16%.

Многоцентровое открытое клиническое исследование GEMINI (Glycemic Effects in diabetes Mellitus: carvedilol-metoprolol IN hypertensives) было проведено, чтобы проверить использование амлодипина и аторвастатина в 1 таблетке в реальной клинической практике [23, 24]. Продолжительность активной фазы исследования была 14 нед. В исследовании участвовали 1220 пациентов с дислипидемией и АГ, не достигшие целевых значений ХС ЛПНП и АД. В конце исследования более 50% пациентов достигли обеих терапевтических целей лечения. При этом целевых значений АД достигли 65%, а целевых значений ХС ЛПНП – 82% пациентов, что является наилучшим результатом по достижению данных терапевтических целей по сравнению с другими исследованиями. В исследовании GEMINI, которое было открытым и неконтролируемым, подтверждены данные о хорошей переносимости одновременного использования аторва-

статина и амлодипина, полученные в рандомизированном контролируемом исследовании AVALON (Atorvastatin and Amlodipine in Patients with Elevated Lipids and Hypertension) [25]. В AVALON более 45% пациентов, принимавших фиксированную дозу амлодипин/аторвастатин, достигали целевых значений АД и уровня ХС ЛПНП в соответствии с рекомендациями 7-го Объединенного национального комитета JNC7 и Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program – NCEP ATPIII).

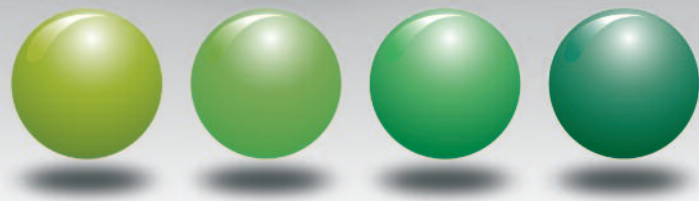
В дополнительном исследовании AVALON-AWC проверялась гипотеза о влиянии комбинации амлодипина и аторвастатина на функцию эндотелия и эластичность артериальной стенки. Результаты этого исследования показали, что наибольший положительный эффект терапии в отношении эластических свойств сосудистой стенки и эндотелиальной функции достигается при одновременном приеме амлодипина и аторвастатина [26].

В хорошо спланированном исследовании RESPOND также была продемонстрирована эффективность одновременного использования амлодипина и аторвастатина. Так, в частности, комбинированная терапия в этом исследовании привела к снижению АД в пределах от 12,8 до 17,5 мм рт. ст., а уровень ХС ЛПНП снижился от 37 до 48% [27].

Следует упомянуть о программе JEWEL, состоявшей из двух параллельных открытых исследований JEWEL I и JEWEL II [28, 29]. Первая часть этой программы (JEWEL I) проводилась в Канаде и Великобритании, где приняты собственные терапевтические цели, несколько отличающиеся от рекомендаций Европейского общества кардиологов, а вторая часть (JEWEL II) – в восьми европейских странах. Всего в программу, продолжавшуюся 16 нед, было включено более 2200 пациентов. Лечение начинали с комбинации 5 мг амлодипина и 10 мг аторвастатина с последующим повышением при необходимости дозы амлодипина до 10 мг. В конце исследования около 55% пациентов достигли целевых уровней АД и ХС ЛПНП независимо от использованных дозировок амлодипина. Подавляющее число пациентов достигли целевого уровня одного из показателей (около 95% в проекте JEWEL I и около 89% в JEWEL II).

Особый интерес представляют результаты недавнего международного многоцентрового исследования CRUCIAL, в котором участвовали и российские клиники [30, 31]. В исследование было включено около 1500 пациентов в возрасте от 35 до 79 лет с АГ, уровнем ОХС менее 6,5 ммоль/л, с 3 и более факторами ССР, но без КБС в анамнезе. Пациентов рандомизировали в 2 группы: «активной профилактики» и «обычного» лечения. В 1-й группе к обычной гипотензивной и гиполипидемической терапии добавляли таблетку амлодипин/аторвастатин в дозировках 5/10 и 10/10 мг. Целью исследования было оценить величину снижения в результате терапии относительного 10-летнего риска КБС, рассчитанного по Фрамингемской шкале. Дополнительным условием этого открытого исследования была рандомизация не только пациентов, но и исследователей, что значительно повышало уровень достоверности результатов. Кроме того, продолжительность активного наблюдения была увеличена до 52 нед. По среднему возрасту и исходному среднему уровню ХС ЛПНП обе группы не различались, но исходный уровень АД и ССР по Фрамингемской шкале был незначительно, но достоверно выше в группе активного лечения. Результаты исследования показали, что добавление к «обычному» лечению комбинации амлодипин/аторвастатин приводило к достоверно более эффективному снижению расчетного ССР. Результаты анализа полученных данных с использованием европейской шкалы фатального ССР SCORE совпали с таковыми при использовании Фрамингемской шкалы.

Результаты CRUCIAL подтвердили данные предыдущих исследований в отношении гипотензивного и гиполипиде-



демического эффекта. Несмотря на то что расчет риска является суррогатной конечной точкой и не может отождествляться с реальным снижением частоты сердечно-сосудистых событий, полученные данные, несомненно, являются полезными не только для оценки эффективности обсуждаемой терапии, но и для понимания важности использования расчета степени риска при выборе стратегии лечения. В настоящее время имеется значительное число исследований в пользу добавления статинов не только к амлодипину, но и к другим гипотензивным лекарственным средствам [32–35]. Однако серьезные исследования эффективности и безопасности имеются только по фиксированным комбинациям аторвастатина с амлодипином. Эти исследования, кроме того, дали дополнительные основания полагать, что в достижении целевых уровней коррекции факторов риска существенное значение имеет приверженность лечению, чему, в частности, способствует использование фиксированных комбинаций препаратов.

Комбинированная терапия и приверженность лечению

Очевидно, что своевременная коррекция АГ и дислипидемии является необходимым условием эффективной терапии. Вместе с тем необходимость приема нескольких, нередко 5 и более препаратов, оказывает серьезное влияние на такие показатели, как приверженность пациента лечению и удержание на терапии. В настоящее время существует ряд объективных подходов и методов для объективной оценки этих характеристик, которые зависят, как оказалось, от множества факторов. Для оценки приверженности лечению используется широкий спектр методов: от простых опросников, анализа выданных рецептов или подсчета оставшихся таблеток в возвращаемых пациентами упаковках до прямого определения содержания препарата в плазме крови или применения контейнеров с чипами, которые регистрируют время и количество приемов выписанных врачом препаратов [36]. Приверженность лечению зависит не только от количества и типа выписываемых препаратов, но и от таких факторов, как пол и возраст, сопутствующие заболевания, амбулаторный или госпитальный этап лечения, эффективность терапии и др. [37]. Связь между приверженностью лечению и эффективностью терапии изучается как по суррогатным показателям инструментально-го и лабораторного обследования, так и по таким конечным точкам, как заболеваемость и смертность. В нескольких серьезных исследованиях приверженности лечению пациентов с ССЗ были получены результаты, которые могут быть полезными при назначении гипотензивной и гиполипидемической терапии. Часть из этих данных уже используется в цитированных выше рекомендациях, другие требуют дальнейшего изучения. В целом из анализа более 100 клинических исследований гипотензивных и гиполипидемических препаратов следует, что в среднем около 30% времени в течение года пациенты остаются без адекватной терапии из-за недостаточной приверженности лечению [38]. В подавляющем большинстве исследований по АГ и дислипидемиям обнаружено, что высокая приверженность лечению приводит к достоверным положительным результатам, касающимся как суррогатных конечных точек, так и показателей заболеваемости, частоты госпитализаций и смертности [39]. Анализ взаимосвязи между приверженностью лечению и конечными точками часто проводится на основании опубликованных данных многоцентровых клинических исследований эффективности и безопасности препаратов, где высокая приверженность лечению является необходимым условием их выполнения. Это важно иметь в виду, так как в реальных условиях около 1/3 пациентов не поддерживают уровень приверженности в 80%, являющийся стандартным для клинических исследований [40].

Количество принимаемых препаратов существенно влияет на такие характеристики приверженности лечению, как соблюдение времени и последовательности приема препаратов. Так, метаанализ 29 исследований, в которых наблюдались пациенты с ССЗ и в которых использовался электронный мониторинг приема препаратов, показал, что увеличение числа таблеток ведет к достоверному снижению приверженности лечению в зависимости от количества принимаемых препаратов. В этих исследованиях принимали участие в основном пациенты с АГ, дислипидемией, сердечной недостаточностью и КБС, фармакотерапия которых состояла из приема лекарственных препаратов от 1-кратного до 4-кратного ежедневно. Приверженность лечению в среднем снижалась по сравнению с однократным приемом на 26,7, 39,0 и 54,2% при 2-, 3- и 4-кратных приемах соответственно [41]. В то же время, по мнению некоторых авторов, переход на комбинацию 2 препаратов в 1 таблетке, несмотря на очевидные преимущества, продемонстрированные в ряде исследований, может быть затруднен в клинической практике по двум причинам: из-за более высокой стоимости при отсутствии комбинаций генериков и из-за ограниченного числа комбинаций фиксированных дозировок, затрудняющего подбор адекватной терапии [42]. Справедливым будет отметить, что уровень приверженности лечению с использованием только 2 основных фиксированных комбинаций, зарегистрированных в европейских странах, оказался сравнимым с таковым в США [43]. В некоторых европейских странах, в том числе и в России, в настоящее время зарегистрирован препарат Дуплекор (Гёдеон Рихтер), содержащий генерики амлодипина и аторвастатина в дозировках 5/10, 5/20, 10/10 и 10/20, что также стало серьезным аргументом в пользу применения неделимых таблеток с фиксированными комбинациями этих лекарственных средств.

Заключение

Оптимальная коррекция повышенного АД и нарушений липидного обмена является общепризнанной стратегией профилактики и лечения клинических проявлений атеросклероза. Это в той или иной мере отражено во многих международных и национальных рекомендациях. В то же время одновременное достижение целевых значений этих показателей наблюдается, по некоторым данным, не более чем у 10% общего числа пациентов. Поэтому внимание, уделяемое сочетанной гиполипидемической и гипотензивной терапии, можно считать оправданным. Естественно, что фиксированные комбинации статина и гипотензивного препарата начали занимать в лечебной тактике определенное место. Фиксированные комбинации аторвастатина и амлодипина в 1 таблетке при регистрации в европейских странах предназначались первоначально для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ в сочетании с другими факторами риска при нормальном или повышенном уровне липидов и при отсутствии клинических признаков КБС. В настоящее время с появлением новых рекомендаций стало очевидным, что эти показания могут распространяться на значительное число пациентов с разным уровнем ССР, что в свою очередь может быть предметом дальнейшего изучения.

Литература

1. Emberson J, Whincup P, Morris R, Walker M et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 484–91.
2. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217: 3–46.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. *В пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии*. 2012; 4: 5–52.

4. Folsom AR. Classical and novel biomarkers for cardiovascular risk prediction in the United States. *J Epidemiol* 2013; 23: 158–62.
5. Kannel WB, Dauber TR, Friedman GD et al. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham study. *Ann Intern Med* 1964; 61: 88–9.
6. Borghi C, Veronesi M, Prandin MG et al. Statins and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 281–8.
7. Trotter DJ, Kochar MS. Hypertension and high cholesterol: a dangerous synergy. *Am J Nurs* 1992; 92: 40–3.
8. Borghi C, Prandin MG, Costa FV et al. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 549–55.
9. Stancu CS, Toma L, Sima AV. Dual role of lipoproteins in endothelial cell dysfunction in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2012; 349: 433–46.
10. Judkins CP, Diep H, Broughton BR et al. Direct evidence of a role for Nox2 in superoxide production, reduced nitric oxide bioavailability, and early atherosclerotic plaque formation in ApoE^{-/-} mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: H24–32.
11. Koniari I, Mavrilas D, Papadaki H et al. Structural and biochemical alterations in rabbit thoracic aorta are associated with the progression of atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease* 2011; 10: 125–34.
12. de Korte CL, Pasterkamp G, van der Steen AF et al. Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries in vitro. *Circulation* 2000; 102: 617–23.
13. Aggoun Ya, Bonnet D, Sidi D et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2070–5.
14. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007; 20 (Suppl. 12): S45–50.
15. Sachidanandam K, Hutchinson JR, Elgebaly MM et al. Differential effects of diet-induced dyslipidemia and hyperglycemia on mesenteric resistance artery structure and function in type 2 diabetes. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328: 123–30.
16. Igase M, Kobara K, Tabara Y et al. Low-dose rosuvastatin improves the functional and morphological markers of atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women with dyslipidemia. *Menopause* 2012; 19: 1294–9.
17. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* 2008; 51: 527–39.
18. Stokes KY, Granger DN. The microcirculation: a motor for the systemic inflammatory response and large vessel disease induced by hypercholesterolemia? *J Physiol* 2005; 562 (Pt 3): 647–53.
19. Meyer G, Merval R, Tedgui A. Effects of pressure-induced stretch and convection on low-density lipoprotein and albumin uptake in the rabbit aortic wall. *Circulation Res* 1996; 79: 532–40.
20. Wu CH, Chi GC, Jerng JS et al. Transendothelial macromolecular transport in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 16: 154–61.
21. Sun N, Wood NB, Hughes AD et al. Effects of transmural pressure and shear stress on LDL accumulation in the arterial wall: a numerical study using a multilayered model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H3148–57.
22. Sever P, Dahlöf B, Poulter N et al. ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2982–8.
23. Blank R, LaSalle J, Reeves R, Maroni J et al. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7: 264–73.
24. Erdine S, Ro YM, Tse HF et al. Gemini-AALA Investigators. Single-pill amlodipine/atorvastatin helps patients of diverse ethnicity attain recommended goals for blood pressure and lipids (the Gemini-AALA study). *J Hum Hypertens* 2009; 23: 196–10.
25. Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D et al. AVALON Investigators. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 571–81.
26. Cobn JN, Wilson DJ, Neutel J et al. Coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia. *Am J Hypertens* 2009; 22: 137–44.
27. Preston RA, Harvey P, Herfert O et al. A randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacodynamic interaction of coadministered amlodipine and atorvastatin in 1660 patients with concomitant hypertension and dyslipidemia: the respond trial. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1555–69.
28. Hobbs FD, Gensini G, Mancini GB et al. JEWEL Study Group. International open-label studies to assess the efficacy and safety of single-pill amlodipine/atorvastatin in attaining blood pressure and lipid targets recommended by country-specific guidelines: the JEWEL programme. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 472–80.
29. Hobbs FD, Gensini G, Mancini GB et al. JEWEL Study Group. Can combining different risk interventions into a single formulation contribute to improved cardiovascular disease risk reduction? Rationale and design for an international, open-label program to assess the effectiveness of a single pill (amlodipine/atorvastatin) to attain recommended target levels for blood pressure and lipids (The JEWEL Program). *Int J Cardiol* 2006; 110: 242–50.
30. Hradec J, Zamorano J, Sutradhar S. Post hoc analysis of the Cluster Randomized Usual Care versus Caduet Investigation Assessing Long-term risk (CRUCIAL) trial. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 589–9.
31. Zamorano J, Erdine S, Lopez AP et al. CRUCIAL Investigators. Design and rationale of a real-life study to compare treatment strategies for cardiovascular risk factors: the CRUCIAL study. *Postgrad Med* 2010; 122: 7–15.
32. Abdel-Zaber AO, Elkoussi AE, Abudabab LH et al. Simvastatin enhances the antihypertensive effect of ramipril in hypertensive hypercholesterolemic animals and patients. Possible role of nitric oxide, oxidative stress, and high sensitivity C-reactive protein. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 701–10.
33. Rajagopalan S, Zarnad F, Radauceanu A et al. Effects of valsartan alone versus valsartan/simvastatin combination on ambulatory blood pressure, C-reactive protein, lipoproteins, and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with hyperlipidemia and hypertension. *Am J Cardiol* 2007; 100: 222–6.
34. Kob KK, Quon MJ, Han SH et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation* 2004; 110: 3687–92.
35. Watanabe H, Kosuge K, Nishio S et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Life Sci* 2004; 76: 281–92.
36. Weiland D, Thoulas J, Smith WC. Assessing and improving adherence with multidrug therapy. *Lepr Rev* 2012; 83: 282–91.
37. Mabler C, Hermann K, Horne R, et al. Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany. *J Eval Clin Pract* 2010; 16: 574–79.
38. Erdine S, Arslan E. Monitoring treatment adherence in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 269–72.
39. Maningat P, Gordon BR, Breslow JL. How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 291.
40. Maddox TM, Ho PM. Medication adherence and the patient with coronary artery disease: challenges for the practitioner. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 468–72.
41. Stang D, Kriston L, von Wolff A et al. Reducing cardiovascular medication complexity in a German university hospital: effects of a structured pharmaceutical management intervention on adherence. *JMCP* 2013; 19: 396–407.
42. Wilson SA, Sanford A. Amlodipin/Atorvastatin (Caduet) for preventing heart disease. *Am Fam Physician* 2006; 15: 1067–68.
43. Neutel JM, Bestermann WH, Dyess EM et al. The use of a single-pill calcium channel blocker/statin combination in the management of hypertension and dyslipidemia: a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 22–30.

— * —

Влияние разных схем антигипертензивной терапии с достижением целевых значений артериального давления на состояние функции почек и внутрпочечное сосудистое сопротивление у больных сахарным диабетом типа 2

О.А. Кошельская, О.А. Журавлева, Р.С. Карпов
ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

Резюме

Цель. Провести сравнительную оценку динамики показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), функции почек и внутрпочечного сосудистого сопротивления (ВПСС) при применении трех схем длительной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) с достижением целевых значений артериального давления (АД) у больных сахарным диабетом (СД) типа 2.

Материалы и методы. В исследование был включен 71 пациент (56,8±6,5 года) с артериальной гипертензией (АГ) и СД типа 2, без клинически выраженной нефроангиопатии, полный курс терапии (30–32 нед) завершили 69 больных. Пациенты были рандомизированы в 3 группы методом «конвертов». В группе, получающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ + блокаторы кальциевых каналов – БКК (n=22), пациентам назначали периндоприл (5–10 мг/сут) в комбинации с индапамидом SR (1,5 мг/сут) и амлодипином (5–10 мг/сут); в группе, получающей блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРАП+БКК (n=25), – валсартан (80–160 мг/сут), индапамид SR и амлодипин; в группе, получающей БКК + β-адреноблокаторы – БАБ (n=22), – амлодипин (5–10 мг/сут), индапамид SR и метопролола сукцинат (50–100 мг/сут), АГТ усиливалась ступенчато. Исходно и через 30–32 нед лечения пациентам проводили СМАД, ультразвуковое исследование почечных артерий; динамическая радионуклидная реносцинтиграфия, исследование уровня креатинина, показателей углеводного и липидного обмена, определяли активность ренина плазмы и скорость суточной экскреции альбумина, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта–Гаулта.

Результаты. Целевые значения АД были достигнуты у подавляющего большинства больных во всех 3 группах. При назначении 2-компонентной АГТ достижение целевых значений АД было наиболее вероятным в случае использования комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и индапамида SR, в сравнении с комбинацией БКК и индапамида SR, на фоне которой для адекватного контроля АД у большинства больных требовалось добавление 3-го препарата. Показано, что основанная на комбинации БКК и БАБ АГТ способствует росту инфраренальной резистивности и в меньшей степени корригирует ночную систолическую АГ в сравнении с лечением, основанным на комбинации блокатора РААС и БКК. Терапия, основанная на комбинации ИАПФ и БКК, в сравнении с сочетанным использованием БРАП и БКК, способствует улучшению гликемического контроля, более эффективной коррекции продолжительности ночной диастолической АГ и частоты сердечных сокращений в период сна, а также нормализации исходно повышенного ВПСС на уровне сегментарных внутрпочечных артерий.

Выводы. Длительная АГТ у больных СД, основанная на комбинации ИАПФ и БКК, имеет преимущества перед использованием БРАП в сочетании с БКК во влиянии на процессы метаболической и нейрогуморальной регуляции, тогда как лечение, базирующееся на комбинации БКК и БАБ, в недостаточной мере корригирует ночную систолическую АГ и не оказывает положительного влияния на ренальную гемодинамику.

Ключевые слова: внутрпочечное сосудистое сопротивление, сахарный диабет, артериальная гипертензия, целевое артериальное давление, комбинированная антигипертензивная терапия.

Effect of target blood pressure achieved during combined antihypertensive therapy on intrarenal vascular resistance in hypertensive diabetic patients

O.A.Kosbelskaya, O.A.Zhuravleva, R.S.Karpov

Summary

The aim of this open randomized study was to achieve target blood pressure (BP) (<130/80 mm Hg) during long-term combined three-branch antihypertensive therapy in diabetic patients and to compare dynamics of ambulatory BP monitoring, intrarenal vascular resistance (IRVR) and renal function in three groups of these patients.

Seventy one hypertensive patients with diabetes mellitus type 2 (56.8±6.5 yrs) without clinical symptoms of overt nephropathy were included, sixty nine patients completed the course of therapy. To achieve target BP patients of Gr.ACEI+CCB (n=22) received perindopril (5–10 mg/day) in combination with indapamide retard (1.5 mg/day) and amlodipine (5–10 mg/day), patients of Gr.ARAII+CCB (n=25) received valsartan (n=20, 80–160 mg/day) in combination with indapamide retard and amlodipine (5–10 mg/day) and patients of Gr.CCB+BB (n=22) received amlodipine (5–10 mg/day) in combination with indapamide retard and metoprolol succinate (50–100 mg/day). Before treatment and after 30–32 week therapy duplex ultrasound scanning of the main renal and intrarenal arteries (IRA) was carried and resistive indices were calculated. Ambulatory BP monitoring as well as dynamic of renoscintigraphy parameters were used. Glomerular filtration rate by Cockcroft–Gault was calculated. Plasma levels of the lipid and carbohydrate metabolism, creatinine, blood renin activity and urinary albumin excretion rate were estimated.

Target BP was achieved in most patients in all three groups. In the case of two antihypertensive component therapy target BP was achieved more often when a combination of RAAS blockers and indapamide is used than when a calcium channel blocker (CCB) is combined with indapamide. In this case the third drug was necessary to add to achieve an adequate BP control in most of patients. It is shown that therapy based on a combination of CCB and beta-blocker (BB) contributes to the increase in IRVR and is associated with an inadequate control of night systolic arterial hypertension compared with the treatment based on a combination of RAAS blockers and CCB. Therapy based on a combination of ACE inhibitors and CCBs influences IRVR positively and contributes to a stricter glycemic control, corrects the nocturnal diastolic arterial hypertension duration and heart rate during sleep more effectively as well as is normalized the increased IRVR in segmental arteries.

Conclusions. Long-term antihypertensive therapy in diabetic patients based on a combination of ACEI and CCB over the use of ARAII combined with CCB concerning the processes of metabolic and neurohumoral regulation whereas the treatment based on a combination of CCB and BB does not adequately correct nocturnal systolic hypertension and has no positive effect on renal hemodynamics.

Key words: intrarenal resistance, diabetes mellitus, arterial hypertension, target blood pressure, combined antihypertensive treatment.

Сведения об авторах

Кошельская Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. атеросклероза и хронической ИБС ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. Email: koshel@cardio.tsu.ru

Журавлева Ольга Александровна – науч. сотр. отд. атеросклероза и хронической ИБС ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН

Карпов Ростислав Сергеевич – акад. РАМН, рук. отд. атеросклероза и хронической ИБС, директор ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН

В настоящее время более чем 170 млн людей в мире страдают сахарным диабетом (СД) и заболеваемость им неуклонно растет (Всемирная организация здравоохранения, 2004). Как известно, СД является важным предиктором плохого клинического прогноза, в связи с чем особую значимость приобретает проблема рациональной антигипертензивной и органопротективной терапии у этого контингента больных.

Согласно действующим Европейским и Национальным рекомендациям по управлению артериальной гипертензией (АГ) [1, 2] целевой уровень артериального давления (АД) при СД определен как АД < 130/80 мм рт. ст. Закономерен отказ от прежней концепции «препарата первого выбора» в пользу комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) уже со старта лечения, что особенно рационально у пациентов с СД в силу многокомпонентности патогенеза АГ при сочетании патологии. Результаты современных исследований все больше свидетельствуют о неравенстве вазо-, и кардиопротективных свойств разных классов антигипертензивных препаратов и их комбинаций, а также наличии внутриклассовой дифференциации [1–4]. В настоящее время блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и их комбинации обладают обширной доказательной базой о наличии у них органопротективных свойств, реализующихся вне связи с гипотензивным действием, и способности улучшать кардиоваскулярный прогноз в общей популяции больных АГ и у диабетических пациентов [1–4]. Патогенетически обоснованной, но менее исследованной у больных СД является комбинация дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов (БКК) и β-адреноблокатора (БАБ) [5].

Цель исследования

Провести сравнительную оценку динамики показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), внутрисосудистого сопротивления (ВПСС) при применении трех схем длительной комбинированной АГТ с достижением целевых значений АД, основанной на применении двух вариантов блокады РААС (ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II – БРАП) либо дигидропиридиновых БКК у больных АГ, ассоциированной с СД типа 2.

Материалы и методы

В открытое рандомизированное исследование был включен 71 пациент (56,8±6,5 года) с АГ и СД типа 2, без клинически выраженной нефроангиопатии. Пациенты были рандомизированы в 3 группы методом «конвертов». Целевое АД достигалось с помощью ступенчатого усиления

АГТ каждые 3 нед при недостижении АД < 130/80 мм рт. ст. В группе ИАПФ+БКК (n=22) пациенты получали периндоприла аргинин (5–10 мг/сут, Престариум А, Servier) в комбинации с индапамидом SR (1,5 мг/сут, Арифон ретард, Servier) и амлодипином (5–10 мг/сут, Норваск, Pfizer); в группе БРАП+БКК (n=25) – валсартан (80–160 мг/сут, Диован, Novartis Pharma), индапамид SR и амлодипин (5–10 мг/сут); в группе БКК+БАБ (n=22) – амлодипин (5–10 мг/сут), индапамид SR и метопролола сукцинат (50–100 мг/сут, Беталок ЗОК, Astra Zeneca). Индапамид SR использовался у подавляющего большинства пациентов во всех 3 группах. Полный курс терапии (30–32 нед) завершили 69 больных (табл. 1). Прием периндоприла был прекращен в одном случае по причине развития сухого кашля, и еще в одном случае имела место отмена лечения амлодипином вследствие возникновения периферических отеков.

Половозрастной состав, длительность СД, исходные значения офисного АД, показатели углеводного обмена и функции почек в 3 группах не различались. Длительность гипертонической болезни (ГБ) оказалась больше у пациентов в группе БРАП+БКК в сравнении с больными группы ИАПФ+БКК (p=0,04), тогда как среднее диастолическое АД (ДАД) (24 ч) было выше в группе ИАПФ+БКК в сравнении с группой БРАП+БКК. Исходно и через 30–32 нед лечения у всех пациентов проводили СМАД, ультразвуковое исследование магистральных почечных артерий (МПА) и внутрисосудистых артерий (ВПА); динамическая радионуклидная реносцинтиграфия (ДРСГ) с Tc-99m-ДТПА, исследование показателей углеводного и липидного спектра, уровня креатинина, определяли активность ренина плазмы (АРП) и скорость суточной экскреции альбумина (ССЭА), рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта–Гаулта [6].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica, версия 6.0 («StatSoft» Inc, США). Данные представлены в виде M±m, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего, и Me (Q25–Q75), где Me – медиана, Q25 и Q75 – соответствующие квартили. Достоверность различий в динамике определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

Целевые значения систолического АД (САД) были достигнуты у 95,6; 84 и 90,9% больных, диастолического (ДАД) – у 100; 88 и 90,9% пациентов в группах ИАПФ+БКК, БРАП+БКК и БКК+БАБ соответственно. Степень снижения

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, завершивших полный курс терапии (n=69)

Показатель	ИАПФ+БКК (n=22)	БРАП+БКК (n=25)	БКК+БАБ (n=22)
Мужчины/женщины	5 (22,7%)/17 (77,3%)	11 (44%)/14 (66%)	6 (27,3%)/16 (72,7%)
Средний возраст, лет	57,1±6,1	58,04±6,9	56,1±6,8
Продолжительность ГБ, годы	10 (5–15)	16 (9–30)*	9 (5–15)
Продолжительность СД, годы	4 (3–8)	9 (3–12)	4 (2–10)
Индекс массы тела, кг/м ²	33,3±4,3	32,4±4,4	33,4±4,6
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,4±2,0	7,7±2,0	7,6±2,1
HbA _{1c} , %	7,8±2,0	8,3±1,8	8,2±1,8
Офис. САД, мм рт. ст.	148,3±8,4	150,3±14,3	149,6±12,3
Офис. ДАД, мм рт. ст.	90,5±7,1	89,0±8,6	89,9±8,9
САД 24 ч, мм рт. ст.	136,9±9,9	132,3±10,8	138,1±14,7
ДАД 24 ч, мм рт. ст.	82,4±7,5	78,0±6,9*	81,7±11,8
Курение	3 (13,6)	4 (16%)	4 (18,2%)

*p<0,05 – при сравнении групп ИАПФ+БКК и БРАП+БКК.

Таблица 2. Сравнительная характеристика изменений параметров СМАД на фоне трех схем комбинированной АГТ у больных с сочетанием АГ и СД

Показатель	ИАПФ+БКК (n=22)	БРАII+БКК (n=25)	БКК+БАБ (n=22)	p
ΔИВ САД 24 ч, %	Me -66,8 (-84,4– -54,8)	Me -61,8 (-92,2– -17,5)	Me -47,3 (-62,6– -27,2)	$p_2=0,01$
ΔИВ ДАД 24 ч, %	Me -72,2 (-84,3– -52,5)	Me -54,2 (-81,4– -24,0)	Me -26,8 (-54,5– -1,1)	$p_2=0,001$
ΔСАД 24 ч, %	Me -11,6 (-16,2– -7,9)	Me -9,2 (-15,6– -4,1)	Me -8,3 (-10,3– -4,2)	$p_2=0,05$
ΔДАД 24 ч, %	Me -11,8 (-14,7– -8,4)	Me -9,2 (-15,5– -2,7)	Me -7,6 (-13,8– -3,8)	нд
ΔПАД 24 ч, %	Me -11,1 (-14,5– -7,0)	Me -11,2 (-14,6– -1,6)	Me -9,7 (-12,4– -4,7)	нд
ΔЧСС 24 ч, %	Me 1,3 (-5,6–4,2)	Me 4,3 (-1,4–12,3)	Me -1,9 (-7,5–3,9)	нд
ΔИВ САД (день), %	Me -78,6 (-90,7– -41,7)	Me -62,9 (-95,3– -5,4)	Me -59,5 (-72,8– -37,4)	нд
ΔИВ ДАД (день), %	Me -74,2 (-93,7– -51,2)	Me -80,7 (-100,0– -27,2)	Me -28,7 (-81,1– 4,4)	$p_2=0,02; p_3=0,03$
ΔСАД (день), %	Me -13,2 (-14,8– -8,9)	Me -9,7 (-17,0– -3,4)	Me -7,9 (-11,4– -5,3)	нд
ΔДАД (день), %	Me -13,5 (-15,3– -7,6)	Me -12,5 (-17,7– -3,7)	Me -6,5 (-13,3– -2,6)	$p_2=0,03$
ΔПАД (день), %	Me -10,8 (-13,9– -6,5)	Me -8,8 (-16,5– -1,0)	Me -10,3 (-13,1– -2,4)	нд
ΔЧСС (день), %	Me 1,4 (-5,4–6,5)	Me 5,2 (-2,7–12,3)	Me -2,4 (-7,0–2,5)	нд
ΔИВ САД (ночь), %	Me -63,3 (-85,8– -31,2)	Me -50,4 (-100– -31,2)	Me -35,5 (-68,7– -14,3)	нд
ΔИВ ДАД (ночь), %	Me -66,7 (-82,1– -29,6)	Me -31,7 (-69,3– -6,4)	Me -40,0 (-60,0–0)	$p_1=0,02; p_2=0,04$
ΔСАД (ночь), %	Me -11,3 (-16,9– -9,2)	Me -7,3 (-16,4– -4,6)	Me -8,5 (-15,3– -3,0)	$p_2=0,02$
ΔДАД (ночь), %	Me -12,7 (-16,2– -5,3)	Me -7,8 (-16,1–0)	Me -11,1 (-17,1– -1,4)	нд
ΔПАД (ночь), %	Me -11,0 (-17,3– -2,5)	Me -8,7 (-14,9– -1,2)	Me -7,2 (-14,1– -0,8)	нд
ΔЧСС (ночь), %	Me -2,1 (-9,5–8,1)	Me 5,4 (-2,8–11,6)	Me 3,9 (-7,4–9,2)	$p_1=0,04$

Примечание. $p_1; p<0,05$ – достоверность различий при сравнении значений показателя в группах ИАПФ+БКК и БРАII+БКК, $p_2; p<0,05$ – при сравнении значений показателя в группах ИАПФ+БКК и БКК+БАБ, $p_3; p<0,05$ – при сравнении значений показателя в группах БРАII+БКК и БКК+БАБ; нд – недостоверно; ИВ – индекс времени нагрузки давлением.

Таблица 3. Сравнительная характеристика изменений доплерографических показателей почечного кровотока на фоне трех схем комбинированной АГТ у больных с сочетанием АГ и СД

Показатель	ИАПФ+БКК (n=22)	БРАII+БКК (n=25)	БКК+БАБ (n=22)	p
ΔV maxs МПА, %	Me 9,4 (-11,3–21,9)	Me -0,9 (-13,8–22,0)	Me -5,5 (-19,3–11,5)	нд
ΔV mins МПА, %	Me 10,5 (-8,9–27,5)	Me -0,6 (-13,6–27,7)	Me -11,4 (-21,9–28,8)	нд
ΔPIs МПА, %	Me 5,7 (-3,5–19,2)	Me 0,7 (-6,2–10,4)	Me 9,1 (-0,7–19,1)	нд
ΔЗPIs МПА, %	Me 0 (-4,4–5,8)	Me 0 (-3,1–5,0)	Me 1,6 (-1,4–5,1)	нд
ΔV maxs segm, %	Me -0,2 (-16,7–19,9)	Me 5,8 (-9,2–33,0)	Me -17,0 (-27,0–14,8)	$p_2=0,03$
ΔV mins segm, %	Me 13,8 (-8,7–36,2)	Me 13,0 (-8,2–34,9)	Me -13,3 (-24,8–2,9)	$p_1=0,007; p_2=0,01$
ΔPIs segm, %	Me 2,1 (-5,5–9,8)	Me -5,5 (-8,7–10,1)	Me 2,9 (-2,4–10,4)	нд
ΔPIs segm, %	Me -3,0 (-6,2–1,6)	Me -1,6 (-4,0–4,1)	Me 0 (-1,5–2,9)	$p_1=0,03$
ΔV maxs arc, %	Me 6,0 (-21,9–24,5)	Me -12,0 (-37,0–39,9)	Me -10,7 (-29,8–0,4)	нд
ΔV mins arc, %	Me 14,1 (-11,2–42,8)	Me -11,1 (-39,3–48,7)	Me -11,4 (-33,3–6,2)	$p_1=0,03$
ΔPIs arc, %	Me 1,4 (-8,9–5,7)	Me -3,9 (-9,7–8,1)	Me 7,2 (0,9–12,8)	$p_2=0,02$
ΔPIs arc, %	Me -1,5 (-4,7–1,4)	Me -1,7 (-4,5–0,8)	Me 1,7 (0–4,8)	$p_1=0,01 p_2=0,007$

Примечание. $p_1; p<0,05$ – достоверность различий при сравнении значений в группах ИАПФ+БКК и БКК+БАБ, $p_2; p<0,05$ – в группах БРАII+БКК и БКК+БАБ; s – доплерографические показатели кровотока в левой почке; segm – сегментарная ВПА; arc – дуговая ВПА; PI – пульсационный индекс.

офисного АД и его достигнутые уровни в 3 группах не отличались. При этом доля пациентов, получавших комбинацию из 2 антигипертензивных препаратов оказалась выше, а из 3 – ниже, в группе ИАПФ+БКК по сравнению с группой БКК+БАБ – 59,1% против 27,3% ($p<0,05$) и 39,1% против 63,6% ($p=0,07$) соответственно.

Гипотензивный эффект трех схем терапии проявился в статистически значимом снижении всех анализируемых показателей суточного профиля АД (табл. 2). Достигнутый уровень САД (ночь) в группе БКК+БАБ был достоверно выше такового в группах блокаторов РААС – $120,2\pm 10,9$ против $113,9\pm 8,9$ (группа ИАПФ+БКК) и $112,8\pm 13,8$ мм рт. ст. (группа БРАII+БКК); $p<0,05$ в обоих случаях. Степень снижения ДАД (день) была выше в груп-

пе ИАПФ+БКК в сравнении с группой БКК+БАБ ($p=0,03$). Под воздействием терапии, основанной на комбинации ИАПФ и БКК, имело место более выраженное снижение среднесуточной, средненедельной и средненочной «нагрузки» ДАД и среднесуточной «нагрузки» САД ($p<0,05$ во всех случаях) в сравнении с группой БКК+БАБ. Наблюдались различия между урежением ночной диастолической АГ в группах ИАПФ+БКК и БРАII+БКК ($p=0,02$) и дневной диастолической АГ в группах БРАII+БКК и БКК+БАБ ($p=0,03$). Документировано, что гипотензивное действие терапии, основанной на комбинации БРАII и БКК, в отличие от лечения ИАПФ в сочетании с БКК, сопровождалось увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ночные часы.

В отличие от двух других схем лечения, в группе ИАПФ+БКК регистрировалась нормализация значений резистивного индекса (РИ) на уровне сегментарных ВПА (табл. 3). Напротив, в группе БКК+БАБ лечение сопровождалось возрастанием ВПСС в МПА и дуговых ВПА. В группе БРАП+БКК на фоне терапии значимой динамики показателей почечного кровотока выявлено не было.

В ходе линейного корреляционного анализа в группе ИАПФ+БКК между динамикой РИ в сегментарных ВПА и его исходным уровнем была установлена обратная связь ($R=-0,52, p=0,01$). Так, степень возрастания ВПСС на фоне терапии, основанной на комбинации БКК и БАБ, была тем больше, чем меньше корригировалась ночная АГ: мы выявили, что при достигнутых на фоне лечения значениях индекса времени (ИВ) САД (ночь) $\geq 38\%$, САД (ночь) ≥ 119 мм рт. ст. и ДАД (ночь) ≥ 68 мм рт. ст. у большинства пациентов этой группы наблюдалось возрастание ВПСС на уровне дуговых ВПА. Индивидуальный анализ показал, что в случае, если исходные значения продолжительности ночной систолической АГ превышали 50%, а уровни пульсового АД (ПАД) в дневное и ночное время составляли более 52 и 56 мм рт. ст. соответственно, комбинированная АГТ БКК и БАБ у большинства пациентов СД не обеспечивала полной коррекции ночной систолической АГ и нарушений ренальной гемодинамики.

Доля пациентов с микроальбуминурией в нашем исследовании была невелика – 5,8%, и динамики ССЭА на фоне лечения не определялась.

Все показатели ДРСГ до начала лечения и по его окончании соответствовали норме. В отличие от лечения, основанного на блокаторах РААС, в группе БКК+БАБ наблюдался рост СКФ (по данным ДРСГ и по формуле Кокрофта–Гаулта); динамики других показателей ДРСГ в 3 группах выявлено не было.

В процессе лечения у больных группы ИАПФ+БКК уровень HbA_{1c} снизился от $7,8 \pm 2,0$ до $7,2 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$) при отсутствии изменений сахароснижающей терапии, тогда как в 2 других группах подобной динамики не прослеживалось (табл. 4). На фоне терапии, основанной на комбинации БКК и БАБ, отмечалось снижение концентрации креатинина в сыворотке крови в пределах контрольных уровней и падение АРП от исходно повышенных до нормальных значений.

Обсуждение

Как хорошо известно, строгий контроль АД является необходимым условием улучшения сердечно-сосудистого прогноза у диабетических пациентов [1, 2]. На сегодняшний день блокаторы РААС и их комбинации обладают обширной доказательной базой о наличии у них высокого органопротективного потенциала, реализующегося вне связи с гипотензивным действием, как в общей популяции больных АГ, так и у пациентов с СД [1–4]. Как известно, комбинированная АГТ у пациентов высокого кардиоваскулярного риска показана уже со старта лечения [1, 2]. Пациентам с СД рекомендуется назначать блокаторы РААС в сочетании с диуретиком или дигидропиридиновым БКК, а при неэффективности – тройную комбинацию этих препаратов [1–5].

Состояние инсулинорезистентности ассоциируется с симпатико-адреналовой гиперактивацией, являющейся как причиной, так и следствием хронической гиперинсулинемии, в силу чего польза антиадренергической терапии у больных с сочетанием АГ и СД представляется вполне очевидной, однако потенциально она может индуцировать снижение инсулиночувствительности тканей и неблагоприятные сдвиги показателей углеводного и липидного обмена. Вместе с тем сочетанное использование БАБ с дигидропиридиновым БКК у больных СД в отношении влияния на метаболические показатели является более перспективной.

На сегодняшний день имеются лишь немногочисленные работы, посвященные сравнительному изучению ан-

тигипертензивной эффективности комбинаций лекарственных препаратов у данной категории больных, при этом клиническая эффективность сочетанного приема БКК и БАБ является наименее исследованной. В дальнейшем изучении нуждается также клиническое значение повышения ВПСС и характер его изменения под воздействием АГТ: в настоящее время имеются лишь единичные исследования, в которых детально оценивались изменения внутривисцерального кровотока и показателей ДРСГ под влиянием медикаментозных воздействий; не изучен характер динамики интратенальной резистивности в зависимости от факта достижения целевых уровней АД.

Мы оценили динамику показателей суточного профиля АД, которая соответствовала достижению его целевого уровня у пациентов, получавших терапию, основанную на комбинации блокатора РААС (ИАПФ или БРАП) и БКК или БКК и БАБ. Установлено, что, несмотря на одинаковый уровень достигнутого офисного АД в 3 группах, лечение, основанное на комбинации периндоприла и амлодипина, привело к более выраженному снижению уровня и продолжительности систолической АГ в течение суток и в период сна, а также значительному снижению уровня диастолической АГ в период бодрствования и ее урежению за все исследуемые промежутки времени в сопоставлении с терапией, основанной на комбинации БКК и БАБ. Достигнутый на фоне лечения уровень средненочного САД в группе БКК+БАБ, в отличие от 2 других групп, превышал целевой уровень. Кроме того, терапия, основанная на комбинации БРАП и БКК, в сравнении с лечением, основанным на комбинации БКК и БАБ, сопровождалась достоверно более выраженным урежением дневной диастолической АГ, а в сопоставлении с терапией, основанной на комбинации ИАПФ и БКК, – недостаточной коррекцией ночной диастолической АГ.

Мы полагаем, что одной из причин выявленных нами более высоких значений САД в ночные часы на фоне терапии, основанной на комбинации БКК и БАБ, вероятно, является возрастание активности интратенальной РААС – эта гипотеза согласуется с литературными данными о том, что прием дигидропиридиновых БКК сопровождается увеличением содержания ангиотензина II в почках [7]. Этот факт связывается с тем, что БКК препятствуют входу кальция, способствующего торможению секреции ренина в ткань почки, в юкстагломерулярные клетки [7]. Другой причиной неудовлетворительного контроля САД в период сна может быть более слабое гипотензивное действие БАБ в ночные часы – данный факт связан с естественным ослаблением адренергического влияния в это время. Третьим механизмом неполной коррекции ночной АГ в случае лечения, основанного на комбинации БКК и БАБ, может являться негативное влияние БАБ на эластические свойства сосудистой стенки и периферическое сосудистое сопротивление, вследствие чего снижается эффективность влияния амлодипина на сосудистую ригидность и уровни САД и ПАД [8].

Более выраженное урежение эпизодов ночной диастолической АГ в группе ИАПФ+БКК в сравнении с группой БРАП+БКК, мы полагаем, может быть обусловлено более значительной и стабильной вазодилатацией в течение суток у пациентов 1-й группы вследствие воздействия ИАПФ на калликреин-кининовую систему, что является одним из механизмов, лежащих в основе неодинакового влияния ИАПФ и БРАП на процессы нейрогуморальной и метаболической регуляции.

Гипотензивное действие терапии, основанной на комбинации БРАП и БКК, в отличие от сочетанного приема ИАПФ и БКК, сопровождалось увеличением ЧСС (ночь), что отражает, по-видимому, более выраженный симпатолитический эффект периндоприла в сравнении с валсартаном. Следует отметить, что частота назначения амлодипина в качестве третьего антигипертензивного препарата в обеих группах была сопоставима. Отсутствие суще-

Таблица 4. Сравнительная характеристика изменений биохимических показателей на фоне трех схем комбинированной АГТ у больных с сочетанием АГ и СД

Показатель, %	ИАПФ+БКК (n=22)	БРАП+БКК (n=25)	БКК+БАБ (n=22), %
Δ гликемия натощак	Me -0,9 (-14,2–16,4)	Me -4,7 (-14,5–10,3)	Me -6,9 (-14,4–20,6)
Δ гликемия постпрандиальная	Me -5,9 (-18,2–17,9)	Me -6,2 (-18,9–11,8)	Me -3,8 (-23,6–5,9)
Δ инсулинемия базальная	Me -12,5 (-19,5–25,6)	Me -10,0 (-41,6–8,4)	Me -15,2 (-34,4–27,0)
Δ инсулинемия постпрандиальная	Me -5,9 (-30,5–40,8)	Me -15,6 (-44,4–13,0)	Me 5,3 (-30,2–100,7)
Δ уровня HbA _{1c}	Me -4,8 (-16,1–0,2)	Me -2,5 (-19,0–2,8)	Me -2,8 (-16,3–13,2)
Δ уровня общего ХС	Me 4,8 (-10,6–15,1)	Me -0,6 (-10,3–9,1)	Me 1,2 (-8,9–3,6)
Δ уровня триглицеридов	Me 2,6 (-24,2–29,1)	Me -13,3 (-26,2–14,3)	Me 5,7 (-29,3–27,0)
Δ уровня ХС ЛПНП	Me -3,8 (-8,8–12,7)	Me -2,2 (-7,4–11,6)	Me -5,6 (-16,3–10,8)
Δ уровня ХС ЛПВП	Me 6,2 (-4,9–14,5)	Me 6,1 (-6,4–12,7)	Me 2,8 (-2,8–8,4)
Δ уровня мочевой кислоты	Me 2,8 (-15,6–26,3)	Me -6,3 (-12,5–7,5)	Me 2,1 (-9,8–12,5)
Δ уровня калия	Me -1,1 (-2,6–14,3)	Me -4,7 (-18,4–0)	Me -2,5 (-11,1–7,3)
Δ креатининемии	Me -1,7 (-6,0–4,6)	Me 0 (-15,5–4,8)	Me -10,4 (-14,9–1,5)

Примечание. ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности. Все различия недостоверны.

ственного урежения ЧСС в среднем по группе БКК+БАБ, вероятно, может быть обусловлено тем, что БАБ получали не все пациенты данной группы.

Несмотря на то, что повышенные значения индексов периферического сопротивления кровотоку в ВПА рассматриваются как один из ранних критериев поражения органов-мишеней при АГ, СД, атеросклерозе и важный прогностический фактор ухудшения функции почек [9, 10], до настоящего времени патофизиологическое и клиническое значение повышения ВПСС продолжает изучаться. Г.И.Кунцевич и соавт. (1995 г.) показали, что повышенные значения РИ имеют место у 64% пациентов с СД без клинически выраженной диабетической нефроангиопатии [11], по данным J.Platt (1994 г.), доля больных с повышенными РИ увеличивается до 96% при наличии протеинурии [9]. Сообщается о том, что РИ имеет прямые корреляционные связи с уровнем креатинина, ССА, возрастом, толщиной комплекса интима–медиа каротидных артерий, САД, ПАД и обратные – с ДАД и клиренсом креатинина [9–11]. Т.Осуга и соавт. (2010 г.) представили новые данные, свидетельствующие о том, что уровень РИ > 0,7 у.е. в междольевых ВПА является единственным независимым фактором, предсказывающим достоверный рост уровня цистатина С в течение последующих 12 мес у пациентов с ГБ [12].

Наши данные показали, что, несмотря на достижение целевого АД у подавляющего большинства пациентов во всех 3 группах, динамика показателей внутрипочечного кровотока имела существенные различия между группами. Так, если в группе БРАП+БКК каких-либо существенных изменений показателей ренального кровотока выявлено не было, то АГТ, основанная на комбинации БКК и БАБ, сопровождалась ростом ВПСС на уровне МПА и дуговых ВПА, причем степень этого повышения не зависела от исходного уровня показателей почечного кровотока, но была взаимосвязана с достигнутыми значениями показателей СМАД на фоне лечения. Было установлено, что у подавляющего большинства пациентов, у которых уровни ИВ САД (ночь), САД (ночь) и ДАД (ночь) превышали 38%, 119 и 68 мм рт. ст. соответственно, лечение сопровождалось ростом ВПСС на уровне дуговых ВПА, тогда как при их более низких значениях роста интратенальной резистивности не происходило. Этот факт заслуживает особого внимания, поскольку, по-видимому, является отражением активации тканевой внутрипочечной РААС на фоне комбинированного применения БКК и БАБ, что согласуется с немногочисленными литературными данными на этот счет [12]. Вместе с тем на фоне те-

рапии, основанной на комбинации периндоприла и амлодипина, регистрировалось снижение исходно повышенных значений РИ на уровне сегментарных ВПА до нормального уровня, что во многом определялось степенью возрастания ВПСС до начала лечения, и не имело корреляционных связей с изменением уровня АД. Этот факт подтверждает литературные данные о том, что характер влияния блокаторов РААС на интратенальную резистивность тесно связан с исходным состоянием внутрипочечной гемодинамики и реализуется вне четкой связи со снижением АД. Эта закономерность ранее уже наблюдалась нами при оценке динамики показателей ВПСС под влиянием терапии цилазаприлом [13]. Мы предполагаем, что под влиянием терапии, основанной на комбинации ИАПФ и БКК, имеет место восстановление кровотока по кортикальному пути, что ведет к уменьшению ишемии коры.

Влияние АГТ на ВПСС оценивалось в весьма ограниченном количестве исследований. По данным G.Leoncini, у пациентов с ГБ лечение нифедипином GITS не приводило к улучшению показателей интратенальной резистивности, в отличие от терапии лизиноприлом, при сопоставимом снижении АД [14]. Действительно, по данным многих исследователей, терапия ИАПФ и БРАП сопровождается уменьшением ВПСС на фоне 2–24 мес лечения [13, 14]. В нашем предшествующем исследовании терапия истрадипином у больных СД способствовала уменьшению ВПСС только при достижении полного антигипертензивного эффекта, в то время как лечение цилазаприлом способствовало нормализации исходно повышенных РИ вне связи с достигнутым на фоне терапии уровнем АД [13].

Параметры ДРСГ, характеризующие фильтрационную и выделительную функции почек, до назначения терапии и по ее окончании во всех 3 группах нашего исследования соответствовали нормальным значениям, и их значимой динамики в процессе лечения не определялось.

Наши данные продемонстрировали, что в отличие от терапии, основанной на комбинации блокатора РААС и БКК, гипотензивный эффект комбинации, основанной на БКК и БАБ, сопровождается достоверным ростом СКФ по данным ДРСГ и при расчете ее по формуле Кокрофта–Гаулта. Это соответствует данным литературы и связывается с расширением аферентной артериолы под воздействием БКК [15]. Возрастание СКФ обычно наблюдается в течение первых недель-месяцев лечения амлодипином, тогда как на начальном этапе терапии блокатора РААС имеет место снижение СКФ за счет их влияния

на эфферентную артериолу, однако при более длительном лечении данные различия сглаживаются [15].

Существенных изменений ССЭА всех схем использованной нами АГТ не происходило, что, по-видимому, объясняется низкой долей пациентов с исходной микроальбуминурией.

Мы установили, что у больных СД на фоне проведения АГТ, основанной на комбинации периндоприла и амлодипина, имеет место улучшение гликемического контроля в виде уменьшения уровня HbA_{1c} (в отсутствие изменений сахароснижающей терапии). Более выраженное влияние комбинации ИАПФ и БКК, а не БРАП и БКК, на уровень HbA_{1c} , опосредовано, по-видимому, потенцированием эффектов эндогенных кининов и вторичной стимуляцией простагландинов под воздействием периндоприла, в том числе непосредственно в поджелудочной железе.

Обнаруженное нами снижение исходно повышенного уровня АРП крови до нижней границы нормальных значений в группе БКК+БАБ вероятно обусловлено одновременным приемом большинством пациентов данной группы БАБ метопролола. Известно, что БАБ снижают концентрацию ренина в плазме крови и, возможно, его активность за счет уменьшения высвобождения ренина из юкстагломерулярных клеток. Тем не менее нельзя исключить, что у большинства больных этой группы в процессе терапии имело место возрастание активности интратрениальной РААС, о чем могут косвенно свидетельствовать рост ВПСС (несмотря на выраженное снижение активности плазменной РААС) и недостаточная коррекция АД в период сна. Эта гипотеза согласуется с результатами нескольких исследований, свидетельствующими о том, что прием дигидропиридиновых БКК сопровождается увеличением содержания ангиотензина II в почках пациентов [7, 12]. Активация внутрипочечной РААС под влиянием дигидропиридиновых БКК была убедительно продемонстрирована в экспериментальных исследованиях: в работе С.Вagner и соавт. (1998 г.) концентрация ренина в почках у крыс возрастала в 7 раз на фоне приема амлодипина [16], данный факт был подтвержден результатами F.Mackie и соавт. (2002 г.), полученными на модели хронической почечной недостаточности [12]. Следовательно, второй причиной уменьшения АРП может быть реализация механизма отрицательной обратной связи – рост содержания ангиотензина II (в данном случае синтезированного непосредственно в почке) приводит к снижению секреции ренина в кровотоке [7]. Сочетанное применение ИАПФ или сартанов с амлодипином, по-видимому, позволяет нивелировать отрицательное влияние БКК на состояние тканевой РААС, чего не происходит, однако, в случае комбинации с БАБ, оказывающими воздействие преимущественно на плазменную концентрацию и активность ренина, но не способных блокировать активность РААС в тканях.

Выводы

Длительная АГТ, основанная на комбинации периндоприла и амлодипина, имеет существенные преимущества перед использованием валсартана в сочетании с амлоди-

пином во влиянии на процессы метаболической и нейрогуморальной регуляции у больных с АГ и СД типа 2, способствуя улучшению гликемического контроля, более эффективной коррекции продолжительности ночной диастолической АГ и ЧСС в период сна, а также нормализации исходно повышенного периферического сопротивления кровотоку на уровне сегментарных ВПА. Несмотря на достижение целевых значений офисного АД, у большинства пациентов с сочетанием АГ и СД при использовании комбинации амлодипина и метопролола сукцината (в отсутствие блокаторов РААС) имеет место неблагоприятная динамика ВПСС и неполная коррекция ночной систолической АГ, что не исключает активацию локальной внутрипочечной РААС.

Литература

1. 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.
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). *Систем. гипертензии*. 2010; 3: 5–26.
3. Jamerson KA on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. *American College of Cardiology Scientific Sessions*. 2008; Chicago, IL.
4. Al Khalaf MM, Tbalib L, Doi SA. Cardiovascular outcomes in high-risk patients without heart failure treated with ARBs: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9: 29–43.
5. Haria M, Plosker GL, Markham A. Felodipine/Metoprolol. A Review of the Fixed Dose Controlled Release Formulation in the management of essential. *Drugs*. 2000; 59: 141–57.
6. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16 (1): 31–41.
7. Kobori H, Nangaku M, Navar G, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007; 59: 251–87.
8. Asmar R, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in Blood Pressure, Arterial Stiffness and Wave Reflections With a Very-Low-Dose Perindopril/Indapamide Combination in Hypertensive Patient. A Comparison with Atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922–6.
9. Platt J, Rubin J, Ellis J. Diabetic nephropathy: evaluation with renal duplex Doppler US. *Radiology* 1994; 190: 343–6.
10. Radermacher JJ. Echo-doppler to predict the outcome for renal artery stenosis. *Nephrologie* 2002; 15 (Suppl. 6): 69–76.
11. Кунцевич ГИ, Барабашикина АВ, Аносов ОЛ. Возможности дуплексного сканирования с цветным доплеровским картированием в диагностике микроангиопатии у больных сахарным диабетом. *Визуализация в клинике*. 1995; 7: 17–21.
12. Mackie FE, Meyer TW, Campbell DJ. Effects of antihypertensive therapy on intrarenal angiotensin and bradykinin levels in experimental renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 61: 555–63.
13. Кошельская ОА. Клиническое значение структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при ассоциации сахарного диабета с артериальной гипертензией и атеросклерозом. *Современные подходы к медикаментозной коррекции: дис. ... д-ра мед. наук*. Томск, 2005.
14. Leoncini G, Martinoli C, Viazzi F et al. Changes in renal resistive index and urinary albumin excretion in hypertensive patients under long-term treatment with lisinopril or nifedipine. *GITS. Nephron* 2002; 90: 169–73.
15. Lea J, Green T, Hebert L et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005; 165 (8): 947–53.
16. Wagner C, Kramer BK, Hinder M et al. T-type and L-type calcium channel blockers exert opposite effects on renin secretion and renin gene expression in conscious rat. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 579–85.

— * —

Изучение когнитивных функций мозга у больных артериальной гипертонией с наличием или отсутствием метаболического синдрома

Г.Х.Шарипова, И.Е.Чазова, Ю.В.Жернакова

Отдел гипертоний Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Резюме

Работа посвящена изучению когнитивных функций мозга у больных артериальной гипертонией (АГ) 1–3-й степени с наличием или отсутствием метаболического синдрома (МС). В исследовании применялся тест – краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) – для изучения общей когнитивной продуктивности мозга больных АГ. Результаты исследования показали, что более выраженные нарушения когнитивных функций мозга были отмечены у больных АГ с наличием МС по сравнению с больными без МС при любой степени тяжести АГ. По нашим данным, вероятность развития поражения мозга у больных АГ с МС почти в 5 раз выше по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений. Таким образом, на поражение мозга оказали влияние наличие МС, пол, возраст и степень АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, когнитивная функция мозга.

Study of cognitive functions of the brain in hypertensive patients with and without metabolic disturbances

G.Kh.Sharipova, I.E.Chazova, Yu.V.Zhernakova

Summary

This is a study of cognitive brain function in patients with arterial hypertension (AH) with and without MS. The study used method available test – a brief mental status evaluation scale Mini-Mental State Examination (MMSE) – for the study of general cognitive efficiency of the brain of patients with AH. The results showed that the more severe cognitive impairment of the brain were observed in patients with MS compared to hypertensive patients without MS at all degrees of severity of hypertension. According to our information, the likelihood of brain damage in patients with MS is almost 5 times higher compared to hypertensive patients without metabolic disorders. Thus, the brain injury has affected the presence of MS, gender, age and hypertension

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, cognitive function of the brain.

Сведения об авторах

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., д-р. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК, чл.-кор. АМН Российской Федерации
Шарипова Гуландом Холмуратовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

В начале XXI в. представления о значимости факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) расширились. На рубеже двух веков ФР, связанные с нарушением обмена веществ, приобрели статус значимых. Согласно современным представлениям доминирующим является сочетание таких ФР, как ожирение, артериальная гипертония (АГ), гиперхолестеринемия и сахарный диабет (СД) [1–9]. Ожирение является основным компонентом метаболического синдрома (МС). У лиц с ожирением вероятность развития ССЗ выше (АГ – на 50%, ишемической болезни сердца – на 12%, мозгового инсульта – МИ – на 24%), чем у лиц с нормальной массой тела [9].

Головной мозг (ГМ) – один из главных органов-мишеней при АГ. Цереброваскулярные осложнения во многом определяют судьбу больных АГ, являясь причиной стойкой утраты трудоспособности и летального исхода. Степень повышения артериального давления (АД) прямо коррелирует с частотой развития МИ: относительный риск возникновения МИ при диастолическом АД (ДАД) 85 мм рт. ст. равен 0,7, а при 105 мм рт. ст. – 8,0, т.е. в 10 раз выше. Связь между уровнем АД и опасностью развития цереброваскулярных нарушений может основываться не только на уровне эффекте АД, но и на продолжительности течения АГ. Неожиданными явились данные о том, что частота острых нарушений мозгового кровообращения гораздо выше у больных АГ 1–2-й степени по сравнению с АГ 3-й степени [10, 11]. 40% МИ обусловлено повышением систолического АД (САД) до 140 мм рт. ст. и выше. Уровень ДАД, превышающий 80 мм рт. ст., достоверно связан с развитием 57% случаев смерти от МИ и около 24% случаев смерти от ишемической болезни сердца [12].

Взаимосвязь между уровнем АД и степенью когнитивных дисфункций была предметом многочисленных дискуссий [10–20]. МС связан со снижением когнитивных функций и с бессимптомными МИ у лиц среднего и пожилого возраста [21–30]. Связь между АГ и риском воз-

никновения деменции очевидна с позиций представления о том, что АГ – основная детерминанта инсульта. В связи с этим изучение когнитивных функций мозга у больных АГ с МС с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) представляется доступным методом, позволяющим оценить поражение ГМ как органа-мишени у больных АГ с наличием и отсутствием МС.

На базе отдела гипертоний ИКК им. А.Л.Мясникова РКНПК Минздрава России проведено исследование, целью которого явилось изучение влияния МС на состояние когнитивных функций мозга у больных АГ с наличием или отсутствием МС.

Материал и методы исследования

В исследование включены 303 больных АГ 1–3-й степени в возрасте 25–70 лет (средний возраст 52±18 лет), 113 мужчин и 190 женщин. Все больные были разделены на 3 группы по степени тяжести АГ (1, 2, 3-я степень АГ=1, 2, 3-я группы). Внутри групп больные были разделены на 2 подгруппы: А – с отсутствием (n=151) и Б – с наличием МС (n=152); табл. 1.

Из исследования исключались больные, перенесшие МИ и инфаркт миокарда, пациенты с кардиомиопатиями, СД и нарушениями сердечного ритма, АГ эндокринного генеза (гиперальдостеронизм, феохромоцитомы, болезнь Иценко–Кушинга, гипоталамический синдром), с реноваскулярной и почечно-паренхиматозной АГ, злокачественной и рефрактерной АГ и больные с наследственной формой гиперлипидемий.

При диагностике АГ придерживались рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (2004 г.) [31]. В 1-ю группу вошли больные АГ 1-й степени (уровень АД 140–159/90–99 мм рт. ст.), во 2-ю – лица с АГ 2-й степени (АД 160–179/100–109 мм рт. ст.), 3-ю группу составили больные АГ 3-й степени с уровнем АД >180/110 мм рт. ст.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АГ с наличием или отсутствием МС

	n=50	n=51	1-я группа	n=51	n=51	2-я группа	n=50	n=50	3-я группа
Показатель	1А (МС-)	1Б (МС+)	(МС-+)	2А (МС-)	2Б (МС+)	(МС-+)	3А (МС-)	3Б (МС+)	(МС-+)
Возраст, лет	49,8±10,8	46,2±9,8	48±10,3	58,8±8,1	54,7±8,9	56,7±8,5 [^]	58,1±9,1	57,5±7,7	57,8±8,4 [#]
Муж./Жен.	20/30	24/27	44/57	17/34	18/33	35/67	16/34	19/31	35/65
ИМТ, кг/м ²	26,5±3,1	32,6±4,9 [*]	29,5±4,0	27,6±2,6	33,1±3,7 [*]	30,8±3,1	27,5±1,9	33,6±5,1 [*]	30,5±3,5
ОТ, см	79,5±8,1	98,8±7,2 [*]	89,1±7,6	81,6±9,2	101,5±8,2 [*]	91,5±8,7	83,2±10,2	105,2±10,1 [*]	94,2±10,1
ОТ/ОБ	0,84±0,03	0,94±0,04 ^{**}	0,89±0,03	0,85±0,03	0,95±0,03 ^{**}	0,90±0,03	0,87±0,02	1,0±0,04 ^{***}	0,93±0,03
Длительность АГ	3,5±1,3	3,7±1,4	3,6±1,3	6,8±1,8	6,8±2,1	6,8±1,9	12,1±2,7	12,3±2,8	12,2±2,7 [#]
САД, (24) мм рт. ст.	142,1±2,9	147,6±2,1 [*]	144,8±2,5	164,5±3,5	173,8±3,5 [*]	169,1±3,5 [^]	181,6±4,5	192,1±3,1 [*]	186,8±3,8 [#]
ДАД, (24) мм рт. ст.	82,2±1,9	86,3±2,0 [*]	84,2±1,9	101,8±1,8	104,8±1,1 [*]	103,3±1,4 [^]	111,8±2,1	115,4±1,3 [*]	113,6±1,7 [#]
ПАД, (24) мм рт. ст.	59,9±1,1	65,2±1,4 ^{**}	62,5±1,2	62,7±1,2	69±1,3 ^{**}	65,8±1,2 [^]	69,8±1,5	76,2±1,3 ^{**}	73±1,4 [#]

Примечание. Достоверность различий между подгруппами 1А (МС-) и 1Б (МС+), 2А (МС-) и 2Б (МС+), 3А (МС-) и 3Б (МС+): **p*<0,05, ***p*<0,01, ****p*<0,001; [^]достоверность между 1 и 2-й группой; #достоверность между 2 и 3-й группой; ^{*}достоверность между 1 и 3-й группой.

Критерии МС были установлены в соответствии с рекомендациями Международного диабетического фонда (International Diabetic Foundation – IDF, 2005). Центральное ожирение: окружность талии (ОТ) – 94 см и более у мужчин и 80 см и более у женщин в сочетании с любыми двумя из следующих 4 факторов: триглицериды (ТГ) выше 1,7 ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)<1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин, АД≥130/85 мм рт. ст., глюкоза плазмы натощак более 5,6 ммоль/л.

Всем больным перед включением в исследование проводилось общеклиническое обследование. Оно включало в себя сбор анамнеза с учетом вредных привычек, ФР, заболеваний родственников, а также объективный осмотр с аускультацией сердца, легких и магистральных сосудов, измерение АД и антропометрических показателей.

Определяли показатели липидного спектра крови: общий ХС (ОХС), ТГ, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС ЛПВП и показатель углеводного обмена – уровень глюкозы в крови.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м), возведенный в квадрат.

Определение показателей суточного профиля АД методом суточного мониторирования АД проводили с помощью неинвазивного портативного монитора «АВРМ-04» (Meditech, Венгрия). Измерения проводили через 15 мин днем и через 20 мин в ночное время с оценкой показателей среднесуточных значений САД и ДАД, индекса времени, суточного индекса вариабельности САД и ДАД в разные периоды суток.

В нашем исследовании мы применили тест MMSE для изучения общей когнитивной продуктивности мозга больных [32] (рис. 1). В опроснике имеются 10 вопросов. Максимально в этом тесте можно получить 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно отвечает на один вопрос. Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит.

При интерпретации результатов опросника оценивались следующие значения расстройств в баллах:

- 1) 28–30 – нет нарушений когнитивных функций;
- 2) 24–27 – предметные когнитивные нарушения;
- 3) 20–23 – деменция легкой степени выраженности;
- 4) 11–19 – деменция умеренной степени выраженности;
- 5) 0–10 – тяжелая деменция.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы MedCalc, Statistika v.6. Результаты представлены как M±m. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического теста Манна–Уитни. Сравнение частоты распространения признаков по группам проводилось при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Анализ корреляционных взаимосвязей клинических и биохимических пока-

зателей осуществляли с помощью метода Спирмена. Уровень значимости *p*<0,05 рассматривали как достоверный.

Для более детального анализа влияния МС на когнитивные функции мозга использовался многофакторный анализ с проведением стратификации по полу, степени АГ и возрастной группе (метод Мантеля–Хензеля и тест на гетерогенность). При этом основным показателем было отношение шансов (ОШ) больных с МС и без такового иметь поражение мозга. Шанс иметь поражение мозга определяется как отношение вероятности того, что поражение мозга имеет место, к вероятности того, что поражения мозга нет.

Результаты и их обсуждение

Подгруппы были сопоставимы по полу. Больные 1-й группы были моложе больных 2 и 3-й групп (см. табл. 1); *p*<0,05. Внутри подгрупп больные с МС отличались по ИМТ, ОТ и соотношению ОТ к окружности бедер (ОБ); *p*<0,05. Показатели САД, ДАД и пульсового давления (ПАД) были выше в группах с наличием МС при всех степенях тяжести АГ (*p*<0,05). Длительность АГ была выше в группе больных АГ 3-й степени (*p*<0,05).

В современных исследованиях убедительно показано, что нарушение когнитивных функций мозга является одним из облигатных признаков дисциркуляторной энцефалопатии, обусловленной гипертонической болезнью и церебральным атеросклерозом [11, 13, 26].

При анализе клинической картины больных АГ 1-й степени мы выявили доминирование субъективных расстройств в виде головных болей и ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости у 8 (16%) больных в группе без МС и у 12 (23,5%) – в группе больных с МС.

Результаты анализа шкалы психического статуса показали, что ориентировка на месте и во времени не была нарушена у больных с 1-й степенью АГ в целом (с наличием и отсутствием МС). Нарушения восприятия были отмечены у 3 (6%) больных с наличием МС. Концентрация внимания была снижена у 5 (10%) пациентов без МС и у 10 (19,6%) больных с МС. Нарушение памяти отмечались у 4 (8%) больных без МС и у 8 (15,6%) человек с МС. Нарушения речи отмечались у 3 (6%) пациентов без МС и 7 (14%) больных с МС.

Выполнение 3-этапной команды было нарушено у 2 (4%) больных без МС и у 6 (12%) больных с МС. Скрывывание с закрытыми глазами было нарушено у 4 (8%) больных без МС и у 7 (14%) больных с МС. Оценка общей когнитивной продуктивности больных свидетельствовала, что признаки когнитивного дефицита у них отсутствуют (показатели по MMSE находились в пределах 29–27 баллов); рис. 2.

В клинической картине больных АГ 2-й степени преобладали такие субъективные расстройства, как эмоциональная лабильность, снижение памяти и внимания, головокружение, чаще несистемного характера, неустойчивость при ходьбе и нарушение сна у 15 (30%) больных в группе без МС и у 24 (47%) – с МС. По данным опросни-

Рис. 1. Опросник MMSE.

_____ /_____/_____/_____
(ФИО пациента) Дата

КРАТКАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ ПСИХИЧЕСКОГО СТАТУСА

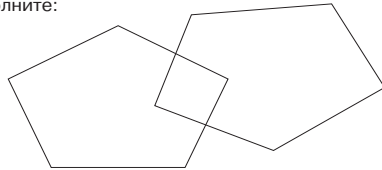
Проба	Оценка, баллы
1. Ориентировка во времени: «Назовите дату» (число, месяц, год, день недели)	0–5
2. Ориентировка на месте: «Где мы находимся?» (страна, область, город, клиника, этаж)	0–5
3. Восприятие: «Повторите три слова: карандаш, дом, копейка»	0–3
4. Концентрация внимания: «Последовательно вычитайте из 100 по 7» Другой вариант: просим произнести слово «земля» наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на 1 балл. Например, если произносится «ямлез» вместо «ялмез», ставится 4 балла; если «ямлзе» – 3 балла и т.д.	0–5
5. Память: «Припомните 3 названных слова» (см. пункт 3)	0–3
6. Речь: Показываем ручку и часы, спрашиваем: «Как это называется?» Просим повторить предложение: «Никаких если, и или но»	0–2 0–1
7. Выполнение 3-этапной команды: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол»	
8. Чтение. Прочтите и выполните: 1) закройте глаза; 2) напишите предложение; 3) срисуйте изображение	0–3
	
Общий балл	

Рис. 2. Результаты теста когнитивных нарушений у больных АГ с наличием и отсутствием МС.

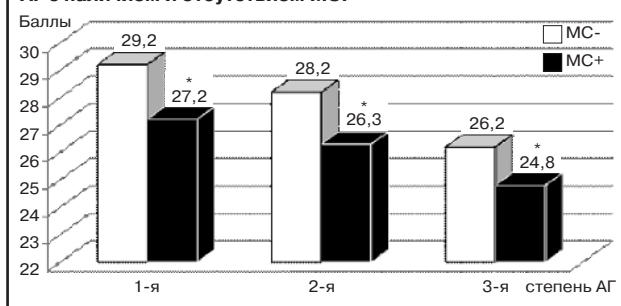


Таблица 2. Оценка значимости влияния МС на поражение мозга

	Мозг+	Мозг-
МС+	88	64
МС-	32	119

Примечание. ОШ=4,8, доверительный интервал (ДИ) – 3,1, 8,4; $p < 0,000001$.

ка MMSE, ориентировка на месте и во времени не была нарушена у больных со 2-й степенью АГ в целом (с наличием и отсутствием МС). Нарушение восприятия было отмечено у 6 (12%) больных без МС и у 10 (19,6%) человек с МС. Концентрация внимания была снижена у 8 (15,6%) пациентов без МС и у 12 (23,5%) больных с МС.

Нарушение памяти отмечалось у 8 (15,6%) больных без МС и у 12 (23,5%) – с МС. Нарушения речи отмечались у 7 (14%) больных без МС и у 8 (15,6%) пациентов с МС. Выполнение 3-этапной команды было нарушено у 5 (10%) больных без МС и у 8 (15,6%) человек с МС. Срисовывание с закрытыми глазами было нарушено у 8 (15,6%) больных без МС и у 12 (23,5%) – с МС. В этой группе больных со 2-й степенью АГ отмечались когнитивные нарушения, ко-

торые, однако, не достигали степени когнитивного снижения. Более выраженные когнитивные расстройства отмечались у больных с наличием МС по сравнению с больными без таковых.

У больных с 3-й степенью АГ отмечалось уменьшение объема жалоб, что, вероятно, сочеталось со снижением критического отношения к своему состоянию. Сохранились жалобы на ухудшение памяти, неустойчивость при ходьбе, шум и тяжесть в голове, расстройство сна и изменение походки у 30 (60%) человек в группе без МС и у 45 (90%) больных с МС. По данным опросника MMSE, ориентация во времени была нарушена у 6 (12%) больных с отсутствием и у 9 (18%) больных с наличием МС. Ориентация на месте была нарушена у 8 (16%) больных без МС и у 12 (24%) человек с МС. Нарушение восприятия было отмечено у 9 (18%) больных без МС и у 13 (26%) человек с МС. Концентрация внимания была снижена у 11 (22%) больных без МС и у 17 (34%) пациентов с МС. Нарушение памяти отмечалось у 12 (24%) больных без МС и у 21 (42%) пациента с МС. Нарушения речи отмечались у 9 больных (18%) без МС и у 15 (30%) – с МС. Выполнение 3-этапной команды было нарушено у 10 (20%) больных без МС и у 13 (26%) – с МС. Срисовывание с закрытыми глазами было нарушено у 8 (24%) больных без МС и у 15 (34%) человек с МС.

У пациентов с 3-й степенью АГ общий показатель интеллектуальной продуктивности соответствовал уровню когнитивного снижения (до 27 баллов по MMSE).

Известно, что при АГ изменяется структура сосудов ГМ, возникают гипертрофия и ремоделирование сосудистой стенки, очаги атеросклеротического поражения в крупных мозговых артериях, а также очаги липогиалиноза в пенетрирующих артериолах [33, 34], наличие фокального мозгового повреждения сосудистого происхождения [36] и/или хронической ишемии белого вещества ГМ (вызванные артериосклерозом и/или липогиалинозом мелких перфоративных артерий, считаются основными механизмами, провоцирующими снижение познаватель-

ных функций у лиц, страдающих АГ) [36, 37]. Эти структурные нарушения ускоряют окклюзию сосудов и грозят нарушением перфузии ГМ [34]. В нашем исследовании более выраженные нарушения когнитивных расстройств, усугубившиеся с тяжестью течения АГ, были отмечены в группе больных с наличием МС, начиная с 1-й степени АГ. При анализе изменений в целом по группам были выявлены достоверные различия между больными с 1 и 2-й, 2 и 3-й и 1 и 3-й степенью АГ ($p < 0,05$).

Среди других ФР, вероятно, потенцирующих вредоносный эффект АГ, можно назвать гиперинсулинемию [38], СД [39] и гиперхолестеринемию [38].

Анализируя взаимосвязь изменений когнитивных функций мозга с метаболическими параметрами, мы выявили следующие корреляционные связи в группе больных с МС:

- с ОТ обратная связь: $r = -0,28$; $p < 0,001$;
- с ОХС: $r = -0,38$; $p < 0,001$;
- с ТГ: $r = -0,22$; $p < 0,001$;
- с ХС ЛПНП: $r = -0,38$; $p < 0,001$;
- с сахаром крови: $r = -0,32$; $p < 0,001$.

Была выявлена обратная высокая корреляционная связь когнитивных расстройств с длительностью АГ ($r = -0,73$; $p < 0,001$) и возрастом ($r = -0,55$; $p < 0,001$).

В группе больных без МС взаимосвязи когнитивных расстройств были следующими:

- отрицательная корреляция с ОХС: $r = -0,36$; $p < 0,001$;
- с ТГ: $r = -0,17$; $p < 0,02$;
- с ХС ЛПНП: $r = -0,20$; $p < 0,001$;
- с сахаром крови: $r = -0,15$; $p < 0,001$;
- связь когнитивных расстройств с ОТ не выявлена.

Также был проведен анализ влияния МС на поражение мозга (когнитивные функции) и выявлено следующее: у 88 больных с МС отмечалось снижение когнитивных функций мозга, у 64 пациентов снижения когнитивных функций не отмечено (табл. 2).

У больных с МС шансы иметь поражение мозга почти в 5 раз выше, чем у больных без МС.

Влияние МС на когнитивные функции мозга с учетом пола:

Мужчины: ОШ=1,7, ДИ 0,8, 4,0; недостоверно.

Женщины: ОШ=9,7, ДИ 5,0, 22,5; $p < 0,0000001$.

У мужчин МС незначительно влияет на вероятность развития поражения мозга, а у женщин влияние МС очень значимо: шансы у больных с МС иметь поражение мозга почти в 10 раз выше, чем у пациенток без МС.

Влияние МС на поражение мозга с учетом степени АГ значимо (тест гетерогенности $p < 0,02$).

1-я степень АГ: ОШ=5,1, ДИ 1,8, 61,9; $p < 0,002$;

2-я степень АГ: ОШ=12,2, ДИ 1,3, 8,9; $p < 0,007$;

3-я степень АГ: ОШ=20,2, ДИ 7,3, 139,1; $p < 0,00000001$.

Степень АГ оказывает значимое влияние на когнитивные функции мозга у больных с МС, и с тяжестью течения заболевания вероятность когнитивных нарушений увеличивается.

Безусловно, возраст является одной из наиболее значимых детерминант развития когнитивных расстройств. При этом АГ выступает как катализатор развития МИ и других изменений в мозговых сосудах и снижает тот возраст, в котором достигается порог деменции. Результаты эпидемиологических исследований различны, причем их вариабельность связана с использованием разных методологий [38, 40].

Наличие АГ подвергает пациента не только риску снижения познавательных функций, но и риску развития деменции и сосудистого происхождения, и дегенеративной этиологии, т.е. болезни Альцгеймера [38, 40].

В литературе достаточно хорошо освещена взаимосвязь АГ с разными вариантами поражения ГМ. Результаты ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют в пользу существования взаимосвязи между гиперинсулинемией, СД и болезнью Альцгеймера у лиц пожилого и старческого возраста [39]. Что же касается остальных компонентов МС и риска возникновения болезни Альцгеймера, данные не столь однозначны. АГ, дислипид-

демия и ожирение у людей среднего возраста ассоциируются с болезнью Альцгеймера [15, 41, 42], тогда как в старшей возрастной группе могут быть найдены противоположные данные [21, 29, 43].

В нашем исследовании выявлено значимое влияние МС на поражение мозга с учетом возраста (тест гетерогенности $p < 0,001$):

- до 50 лет ОШ=1,4, ДИ 0,5, 4,3; недостоверно;
- старше 50 лет ОШ=12,1, ДИ 6,8, 30,8; $p < 0,000001$.

Влияние МС на поражение мозга значимо в возрасте старше 50 лет: шансы у таких пациентов иметь поражение мозга в 12 раз выше, нежели у больных с МС, которые моложе 50 лет.

МС связан со снижением клубочковой фильтрации у пожилых мужчин и женщин [45] и бессимптомным МИ у лиц среднего возраста и у пожилых [46]. В исследовании популяции европейцев было обнаружено, что болезнь Альцгеймера чаще встречается у лиц с МС [46, 47].

Важными механизмами, лежащими в основе нарушения когнитивных функций мозга у больных с МС, являются резистентность к инсулину и связанные с ним нарушения цереброваскулярной реактивности, нейровоспаление, оксидативный стресс и нарушение липидного обмена мозга [48].

Таким образом, использование теста MMSE позволило выявить более ранние нарушения когнитивных функций мозга у больных АГ с наличием МС, начиная с ранних стадий течения заболевания.

Выводы

1. При всех степенях тяжести АГ у больных с наличием МС были выявлены более выраженные нарушения когнитивных функций мозга, нежели у больных без МС.

2. Вероятность развития поражения мозга у больных с МС почти в 5 раз выше по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений.

3. На поражение мозга оказали влияние наличие МС, пол, возраст и степень АГ.

Литература

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Максимова МА. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. М., 2002.
2. Мамедов МН. Артериальная гипертензия – мишень для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Системные гипертензии. 2007; 1: 27–9.
3. Овчинников АГ. Ожирение и сердечно-сосудистая система. Сердце. 2005; 4 (5) [23]: 243–53.
4. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. ЕИ.Чазова, ИЕ.Чазовой. Медиа Медика. М., 2005; с. 265–328, 289–300.
5. Чазова ИЕ, Мычка ВБ. Метаболический синдром. М: Медиа Медика, 2008; с. 7.
6. Шляхто ЕВ, Конради АО. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2002; 3 (8): 107–14.
7. Barratt J, Topham P. Urine proteomics: the present and future of measuring urinary protein components in disease. CMAJ 2007; 177: 361–6887.
8. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2003; 108: 414–9.
9. Stamler J. Epidemic obesity in the United States. Arch Intern Med 1998; 150: 1040–4.
10. Скворцова ВИ. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения. В кн: Руководство по артериальной гипертензии. М: Медиа Медика, 2005; с. 217–46.
11. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G et al. Blood pressure and the risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischemic Attack Collaborative Group. BMJ 1996; 313: 147.
12. Бивертс Т, Лун Г, О'Брайен Э. Артериальная гипертензия. М., 2005; с. 13–21.
13. Конради АО. Антигипертензивная терапия в профилактике и коррекции когнитивных расстройств. Артериальная гипертензия. 2005; 11 (3): 160–3.
14. Breteler MMB, Van Swieten JC, Bots ML et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam study. Neurology 1994; 44: 1246–52.
15. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. Vasc Health Risk Manag 2008; 4 (2): 363–81.
16. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP et al. Prevention Conference V: beyond secondary prevention identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden; Writing Group III. Circulation 2000; 101: E16–22.

17. Hanon O, Leys D. Cognitive decline and dementia in the elderly hypertensive. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2002; 3 (Suppl. 1): S32–8.
18. Stokes JJ, Kannel WB, Wolf PA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham study – 30 years of follow-up. Hypertension 1989; 13 (Suppl. 1): 113–8.
19. Salonen RM, Nyyssönen K, Kaikkonen J et al. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention Study. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. Circulation 2003; 107 (7): 947–53.
20. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. Hypertension 2007; 50 (2): 325–32.
21. Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL et al. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. Neurology 2005; 65: 892–7.
22. Cuspidi C, Meani S, Fusi V et al. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. J Hypertens 2004; 22: 1991–8.
23. Kalmijn S, Foley D, White L et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese – American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2255–60.
24. Kilander L, Nyman H, Boberg M et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. Hypertension 1998; 31: 780–6.
25. Kilander L. Cognitive dysfunction in the elderly. The implication of cerebrovascular risk factors. Acta Universitatis Upsaliensis 1997. Uppsala University Library; Uppsala, Sweden.
26. 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.
27. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. Am J Epidemiol 2001; 154: 635–41.
28. Mann JF, Gerstein HC, Dulau-Florea I et al. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency. Kidney Int Suppl 2003; 84: S192–6.
29. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. Dement Geriatr Cogn Disord 2001; 12: 33–9.
30. Wilkenson UM, Sovany A, Kukulski T et al. When, where and to what extent does left ventricular regional function become abnormal with age in normal individuals. A colour Doppler myocardial study. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl): 440.
31. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). М., 2004.
32. Folstein MF. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12: 189–198.
33. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. Circulation 1993; 88: 1444–55.
34. Faraci FM, Baumbach GL, Heistad DD. Cerebral circulation: humoral regulation and effects of chronic hypertension. J Am Soc Nephrol 1990; 1: 53–7.
35. Liu JE, Roman MJ, Pini R et al. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. Ann Intern Med 1999; 131: 564–72.
36. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L et al. Essential hypertension and cognitive function. The role of hyperinsulinemia. Hypertension 1993; 22: 771–9. xperience. J Hypertens 1991; 9 (Suppl): S3–S9, 208.
37. Ott A, Stolk RP, Van Harskamp F et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. Neurology 1999; 10 (53): 1937–42.
38. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ 2001; 322: 1447–51.
39. Henon H, Pasquier F, Durieu I et al. Preexisting dementia in stroke patients. Baseline frequency, associated factors and outcome. Stroke 1997; 28: 2429–36.
40. Seux ML, Thijs L, Forette F et al. Correlates of cognitive status of old patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur Vascular Dementia Project. J Hypertens 1998; 16: 963–9.
41. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. Vasc Health Risk Manag 2008; 4 (2): 363–81.
42. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. Neurology 2004; 63: 1187–92.
43. Xu WL, Qiu CX, Wablin A et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. Neurology 2004; 63: 1181–6.
44. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. Dement Geriatr Cogn Disord 2001; 12: 33–9.
45. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K et al. The Metabolic Syndrome, Inflammation and Risk of Cognitive Decline. JAMA 2004; 292: 2237–42.
46. Kwon HM, Kim BJ, Lee SH et al. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. Stroke 2006; 37: 466–70.
47. Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: A population-based study. Neurology 2006; 67: 843–7.
48. Yates KF, Sweat V, Yau PL et al. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012; 32 (9): 2060–7.

Современные представления об идеальной комбинации антигипертензивных препаратов для профилактики инсульта

О.Д.Остроумова^{1,2}, В.М.Фомина¹, Т.Ф.Гусева¹

¹Кафедра факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Резюме

Статья посвящена выбору антигипертензивного препарата для профилактики инсульта. Подробно рассмотрены преимущества и механизмы церебропротективного действия лозартана и амлодипина. Приведены данные большого количества исследований, доказывающие эффективность данных препаратов в профилактике цереброваскулярных осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, антигипертензивная терапия, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, лозартан, антагонисты кальция, амлодипин, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов.

Current views of an ideal combination of antihypertensive drugs for the prevention of stroke

O.D.Ostroumova, V.M.Fomina, T.F.Guseva

Summary

The paper deals with the choice of an antihypertensive drug for the prevention of stroke. It considers in detail the benefits and mechanisms of cerebroprotective action of losartan and amlodipine. The data of many studies proving the efficacy of these medicines in preventing cerebrovascular events are given.

Key words: arterial hypertension, stroke, antihypertensive therapy, angiotensin II receptor antagonists, losartan, calcium antagonists, amlodipine, fixed-dose combinations of antihypertensive drugs.

Сведения об авторах

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

Фомина Вера Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Гусева Татьяна Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Цереброваскулярные заболевания занимают 2-е место в структуре общей смертности населения (23,4%) [1]. Кроме того, инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения, 1/3 перенесших его больных нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности [2]. К сожалению, показатель заболеваемости от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличился за последние 10 лет более чем на 30% [2]. Данная проблема помимо медицинского аспекта имеет еще и социальное значение. Так, стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт, включая стационарное лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составляет в нашей стране 127 тыс. руб. в год, т.е. общая сумма прямых расходов на инсульт (из расчета 499 тыс. случаев в год) составляет 63,4 млрд руб. [2]. Непрямые расходы на инсульт, оцениваемые по потере внутреннего валового продукта страны из-за преждевременной смертности, инвалидности и временной нетрудоспособности населения, составляют в России около 304 млрд руб. в год [2]. Поэтому вопросы профилактики инсульта являются важной медицинской и социальной задачей.

Артериальная гипертензия (АГ) является главным фактором риска развития как ишемического, так и геморрагического инсульта [3]. В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (4-я редакция, 2010 г.) подчеркивается, что снижение артериального давления (АД) высокоэффективно как в первичной, так и вторичной профилактике инсультов ишемического и геморрагического типов [3]. Так, ретроспективный анализ результатов 61 проспективного observationalного исследования показал, что снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. в долговременной перспективе способно снизить смертность от инсультов на 40%, а смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) и других сосудистых осложнений – на 30% [4]. У людей среднего возраста сни-

жение среднего САД даже на 2 мм рт. ст. может сопровождаться значительным снижением смертности от инсульта (на 10%), ИБС и других сосудистых осложнений (на 7%) [4]. При этом снижение риска наблюдалось во всех возрастных группах, включенных в анализ, т.е. от 40 до 89 лет [4]. Однако если роль снижения АД не вызывает сомнений, то для уточнения способности разных классов антигипертензивных препаратов (АГП) и их комбинаций снижать риск цереброваскулярных осложнений требуется проведение дальнейших исследований [3].

В настоящее время внимание привлечено к 2 из 5 основных классов АГП как наиболее «перспективных» в плане профилактики инсультов – антагонистам рецепторов к ангиотензину II (АРА) и дигидропиридиновым антагонистам кальция (АК).

Класс АРА в ряде метаанализов был достоверно лучше как «старых» классов АГП (диуретиков и β-блокаторов), так и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в плане профилактики цереброваскулярных событий, при том что снижение АД было примерно одинаковым на разных схемах лечения [5, 6]. Это значит, что АРА имеют дополнительные механизмы, которые позволяют им снижать риск инсульта.

Краеугольным исследованием, которое продемонстрировало преимущества АРА и, конкретно, лозартана в плане профилактики цереброваскулярных осложнений по праву считается исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) [7]. Исследование LIFE представляло собой проведенное по инициативе исследователей проспективное двойное слепое активно контролируемое исследование с анализом всех включенных пациентов (intention-to-treat), в котором участвовали 9193 пациента в возрасте от 55 до 80 лет с АГ и гипертрофией миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) по данным электрокардиограммы (ЭКГ). Средняя продолжительность наблюдения составила 4,8 года [7, 8]. К критериям исключения относились некоторые заболевания

сердца и другие заболевания, которые могли ограничить долгосрочную выживаемость пациентов или увеличить вероятность несоблюдения порядка приема исследуемых препаратов [8]. Дозы АГП (лозартана или ателолола) титровали до достижения целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. [8]. Необходимо подчеркнуть, что LIFE – это крупнейшее из когда-либо проведенных клинических исследований у пациентов с АГ и ГМЛЖ. Пациенты, получавшие лозартан, и больные, которых лечили ателололом, были сходными по возрасту, полу, индексу массы тела, расовой принадлежности, САД и ДАД, частоте сердечных сокращений, степени ГМЛЖ, степени риска по Фрамингемской шкале и отношению к курению. Исходно группы пациентов не различались по количеству больных сахарным диабетом, ИБС, изолированной систолической гипертензией. Исходные уровни общего холестерина и глюкозы также были близкими у пациентов 2 групп [7].

Лозартан и ателолол достоверно и в примерно равной степени снизили САД и ДАД (лозартан: -30,2/16,6 мм рт. ст.; ателолол: -29,1/16,8 мм рт. ст.) [7]. Целевое АД было достигнуто у 49% пациентов, леченных лозартаном, и у 46% пациентов, которые получали ателолол [7]. Однако лозартан по сравнению с ателололом снизил на 25% риск фатального и нефатального инсульта – одной из главных причин смертности и инвалидности. Это снижение риска было статистически высокодостоверным ($p=0,0010$) [7]. Какие же механизмы позволили лозартану при одинаковой с ателололом антигипертензивной эффективности показать столь мощный церебропротективный эффект?

Конечно, первое объяснение – это **способность лозартана уменьшать ГМЛЖ** (рис. 1). Известно, что у пациентов с эссенциальной АГ без исходных цереброваскулярных нарушений наличие ГМЛЖ (как по данным ЭКГ, так и по данным эхокардиограммы – ЭхоКГ) значительно повышает риск цереброваскулярных событий (инсульта и транзиторных ишемических атак) вне зависимости от величины АД и других факторов риска [9]. В исследовании LIFE по сравнению с пациентами, получавшими ателолол, у больных, леченных лозартаном, ГМЛЖ уменьшилась относительно исходной существенно больше (на 10,2% в группе лозартана и на 4,4% в группе ателолола; $p<0,0001$) [7]. При этом выявленное различие в регрессе ГМЛЖ не зависело от гипотензивного эффекта исследуемых препаратов, поскольку снижение АД в 2 лечебных группах было сходным [7]. Однако анализ электрокардиографических признаков ГМЛЖ как изменяющихся со временем переменных показал, что уменьшением ГМЛЖ под влиянием лозартана можно объяснить действие этого препарата на главную конечную точку лишь частично (менее чем на 1/3) [7]. Лозартан, очевидно, обладает еще какими-то церебропротективными механизмами.

Согласно современной концепции ангионеврологии инсульт является исходом различных по своему характеру патологических состояний системы кровообращения: сосудов, сердца, крови [10]. Инсульты делят на типы и подтипы. Так, геморрагические инсульты встречаются в 20% случаев, в том числе кровоизлияние в мозг – в 15% случаев, субарахноидальное кровоизлияние – в 5%, ишемический инсульт – в 20% случаев [10]. Основные подтипы ишемических инсультов уточненного генеза (по данным Научно-исследовательского института неврологии Российской академии медицинских наук) встречаются со следующей частотой: атеротромботические – 34%, кардиоэмболические – 22%, гемодинамические – 15%, лакунарные – 22%, гемореологическая микроокклюзия – 7%. При этом атеротромботические инсульты обусловлены в 21% случаев тромбозом экстра- и/или интракраниальных сосудов, а в 13% – артерио-артериальными эмболиями, в основном из «нестабильных» атеросклеротических бляшек внутренних сонных артерий. Кроме того, стенозы этих артерий являются одной из частых причин гемодинамического инсульта [10].

Патология крупных сосудов (например, атеросклеротические изменения) могут приводить к окклюзии артерий или разрыву атеросклеротической бляшки, вызывая тромбоз или эмболию и, в итоге, ишемический инсульт [10]. Поэтому важность **антиатеросклеротического эффекта** лозартана трудно переоценить. Маркером каротидного атеросклероза считают толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий [11]. Известно, что при ее увеличении возрастает риск ишемических событий – как цереброваскулярных, так и коронарных, в том числе смертельных [11].

Результаты субанализа исследования LIFE ($n=45$), в котором сравнивали влияние лозартана и ателолола на ТКИМ каротидных артерий, свидетельствуют о том, что применение лозартана приводило к достоверно большему регрессу гипертрофии стенок сонных артерий, чем ателолола (изменения ТКИМ через 3 года по сравнению с исходной величиной составляли: -7,9% при использовании лозартана и -1,7% при использовании ателолола; $p<0,05$) (рис. 2) [12]. Более значительный регресс ТКИМ, наблюдавшийся при использовании лозартана, не зависел от влияния лечения на АД, так как снижение АД под воздействием лозартана и ателолола было сопоставимым [12]. Эти данные показывают, что лечение лозартаном может приводить к снижению частоты инсульта за счет положительного влияния на ремоделирование сосудов, обусловленное гипертензией, и сдерживания развития атеросклероза.

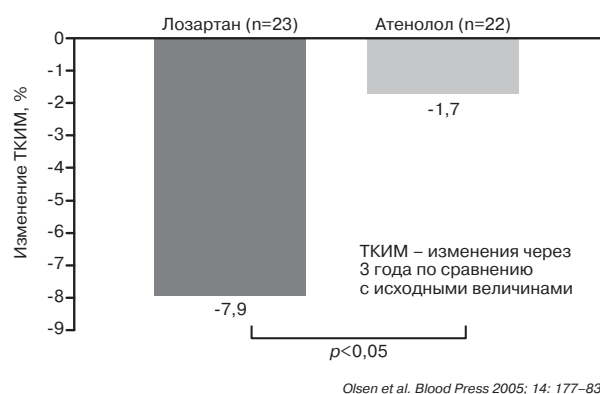
В исследовании M.Sonoda включили 50 больных АГ, которые были разделены на 3 группы: 1) контрольная группа – пациенты без лечения ($n=14$); 2) группа больных, принимавших лозартан в дозе 50 мг/сут ($n=22$); 3) группа больных, получавших эналаприл 5 мг/сут или имидаприл 5 мг/сут [13]. За больными наблюдали в среднем 1 год.

Рис. 1. Влияние лозартана на механизмы развития инсульта.

Патология сердца	<ul style="list-style-type: none"> ↓ГЛЖ, по данным ЭКГ (LIFE) ↓индекса массы ЛЖ, по данным ЭхоКГ (LIFE) ↓диаметра левого предсердия (LIFE) ↓частоты развития мерцательной аритмии (LIFE)
Патология крупных сосудов	<ul style="list-style-type: none"> ↓толщины сонных артерий (LIFE) Улучшение функции эндотелия
Патология мелких сосудов	<ul style="list-style-type: none"> ↓гипертрофии резистивных артерий Улучшение функции эндотелия
Другие факторы	<ul style="list-style-type: none"> Ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцируемой тромбоксаном A_2 Мочевая кислота Альбуминурия ↓повышенного уровня мочевой кислоты сыворотки (LIFE)

Dahlöf B et al. Lancet 2002; 359: 995–1003; Devereux RB et al. Circulation 2004; 110 (11): 1456–14; Wachtell K et al. Circulation 2005 (in press); Schiffrin EL et al. Circulation 2000; 101: 1653–9; KrKmer C et al. Circ Res 2002; 90: 170–6; Nyeggen A et al. Kidney Int 2004; 65: 1–9.

Рис. 2. Преимущество лозартана в уменьшении гипертрофии сонных артерий.



В ходе исследования динамику атеросклероза оценивали по изменению ТКИМ общей сонной артерии, измеренной до начала и после окончания периода наблюдения [13]. В результате данного исследования установлено, что лозартан уменьшал выраженность атеросклероза в общей сонной артерии и не уступал при этом ИАПФ [13]. Однако при терапии лозартаном наблюдалось достоверно меньшее количество побочных эффектов, например таких, как сухой кашель, что свидетельствует о лучшей переносимости данного препарата. В итоге авторы пришли к выводу, что лозартан является лучшей альтернативой ИАПФ при лечении АГ и атеросклероза [13].

Наличие у лозартана антиатеросклеротического эффекта наглядно демонстрирует экспериментальное исследование на животных моделях (рис. 3) [14]. В течение 6 мес обезьян кормили пищей с высоким содержанием холестерина в рационе, 6 из них при этом получали лозартан, а 8 – составили контрольную группу. В результате лозартан уменьшил развитие атеросклеротических бляшек в аорте и коронарных артериях [14]. Авторы также выявили, что подавление образования жировых отложений в сосудах (самая ранняя стадия формирования атеросклеротической бляшки) обусловлена ингибированием активации моноцитов – индикатора снижения формирования пенистых клеток [14].

Вазопротективный эффект лозартана реализуется и через **улучшение функции эндотелия**, которое было выявлено в ряде клинических исследований [15–18]. Так, имеются результаты сравнительного исследования лозартана и ателолола у 19 больных АГ, которые минимум 6 мес до включения не получали никакой антигипертензивной терапии [15]. В нем исследовали биоптаты ягодичной области, которые брали 2 раза – исходно и через 1 год лечения, функцию эндотелия оценивали с помощью пробы с ацетилхолином. Терапия лозартаном и ателололом обеспечила сопоставимое снижение АД. Однако лозартан увеличил ацетилхолиндуцированную дилатацию сосудов ягодичной области (т.е. улучшил функции эндотелия), в то время как у ателолола достоверного влияния на эндотелиальную функцию не выявлено [15]. Эти данные также объясняют результаты исследования LIFE по различию влияния лозартана и ателолола на риск инсульта при сопоставимом антигипертензивном эффекте. Улучшение функции эндотелия на фоне лечения

лозартаном, в том числе у больных сахарным диабетом и ИБС, отметили и другие авторы [16–18].

В профилактике ишемического инсульта очень важное значение имеет и выявленный у лозартана **антитромботический эффект** [19–23]. В ряде клинических и экспериментальных работ было показано, что лозартан способен подавлять агрегацию тромбоцитов и влиять на процесс формирования тромба [19–23].

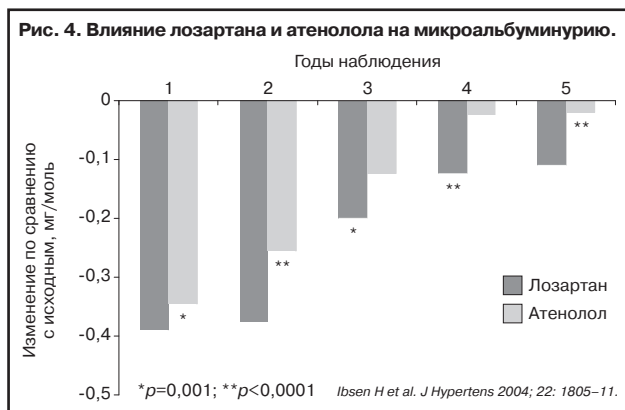
Следовательно, для лозартана характерны антиатеросклеротический, вазопротективный и антитромботический эффекты, которые объясняют его превосходство по сравнению с ателололом в профилактике инсульта.

Как известно, ремоделирование сердца (например, ГМЛЖ или увеличение размеров левого предсердия) может приводить к **фибрилляции предсердий** (ФП), которая в свою очередь способна вызывать стаз крови в левом предсердии и образование эмболов с последующим развитием инсульта (кардиоэмболического инсульта). Известно, что риск инсульта у больных с мерцательной аритмией увеличен в 4,8 раза [24]. Поэтому лекарственные средства, которые способны предотвращать развитие новых случаев ФП, тем самым снижают и риск инсульта у иной когорты больных.

В исследовании LIFE в том числе изучали способности лозартана более эффективно предупреждать развитие ФП по сравнению с ателололом [25]. Среди 9193 пациентов, включенных в исследование LIFE, мерцательная аритмия (по данным ЭКГ и анамнеза) исходно отсутствовала у 8851 человека. Среди этих пациентов в течение 66 мес наблюдения ФП впервые развилась у 150 лиц, рандомизированных в группу лозартана, и у 221 пациента, получавшего ателолол (соответственно у 6,8 и 10,1 в течение 1000 пациенто-лет). Снижение относительного риска составило 33% (относительный риск 0,67; 95% доверительный интервал – ДИ 0,55–0,83; $p < 0,001$) [25]. Лозартан, уменьшая ГМЛЖ и диаметр левого предсердия в достоверно большей степени по сравнению с ателололом, тем самым снижает вероятность развития ФП и, следовательно, риск инсульта [7, 26]. Кроме того, у пациентов с развившейся ФП лозартан также был эффективнее ателолола в профилактике инсульта [27]. Это было выявлено в заранее запланированном субисследовании, проводившемся в рамках исследования LIFE, в котором участвовали в общей сложности 342 пациента с ФП. С помощью анализа Kaplan-Meier показано снижение риска инсульта у пациентов с АГ и ФП, получавших лозартан, на 45% по сравнению с пациентами, получавшими ателолол ($p = 0,039$) [27].

Еще одним общеизвестным фактором риска, увеличивающим вероятность развития инсульта, является **микроальбуминурия** [28]. Был проведен специальный субанализ исследования LIFE, целью которого было изучение взаимосвязи между соотношением альбумин/креатинин и риском развития инсульта в течение 4,8 года антигипертензивной терапии [29]. Данный анализ охватывал 8206 пациентов с АГ, участвовавших в исследовании LIFE. Соотношение альбумин/креатинин измеряли исходно и далее ежегодно. В результате было показано, что уменьшение микроальбуминурии было достоверно больше в группе лозартана по сравнению с группой ателолола уже с 1-го года лечения и далее эти различия только увеличивались (снижение соотношения альбумин/креатинин от исходного к концу 2-го года лечения составило 33% в группе лозартана против 25% в группе ателолола) (рис. 4). Обнаружено также, что различия 2 АГП по влиянию на микроальбуминурию объясняют примерно 1/5 различий в риске развития инсульта [29].

Еще одним уникальным механизмом, с помощью которого лозартан снижает риск инсульта, является гипоурикемический эффект. Гиперурикемия имеет место у 25–50% больных нелеченной АГ [30, 31]. В ряде исследований было показано, что гиперурикемия ассоциирована с повышенным риском инсульта [32, 33]. Так, L.Franse и со-



авт. [32] оценивали уровень мочевой кислоты среди 4736 участников исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), получающих антигипертензивную терапию диуретиками или плацебо. Частота случаев инсульта значительно возросла в верхней квартили уровня мочевой кислоты. Высокий уровень мочевой кислоты (более 295 мкмоль/л) был достоверно связан с риском фатального и нефатального инсульта. Соотношение риска после статистической обработки с поправкой на сердечно-сосудистые факторы риска составил 1,32 (95% ДИ 1,03–2,69) [32]. Исследование LIFE также выявило взаимосвязь исходного уровня мочевой кислоты с прогнозом, а также было показано, что вклад гипоурикемического эффекта лозартана в снижении комбинированного риска сердечно-сосудистых осложнений составил 29% [33]. Лозартан вместе со своим неактивным предшественником позволяет блокировать реабсорбцию секретированной мочевой кислоты в проксимальном канальце почки, значительно снижая ее уровень [34]. При этом урикозурическая активность лозартана связана преимущественно с самим лозартаном, а не с его активным метаболитом E-3174, так как E-3174 не влияет на выведение мочевой кислоты [34]. Таким образом, урикозурическая активность лозартана – следствие особенностей молекулярной структуры исходной молекулы, а не механизма его действия (блокады рецепторов ангиотензина 1-го типа). Кроме того, урикозурическое действие лозартана является уникальным, не характерным для целого класса препаратов (остальные АРА не обладают таким действием) [35]. Очень важно также, что лозартан обладает умеренной урикозурической активностью, что позволяет избежать ряда проблем, типичных для «классических» урикозурических средств [36]. Небольшую урикозурическую активность лозартана можно объяснить тем, что хотя исходная молекула может оказывать достаточно сильный урикозурический эффект, но только 4% от введенной дозы фактически выделяется через почки. Таким образом, только малая часть исходного лекарственного средства достигает места своего действия в почках [35]. Лозартан блокирует две основные транспортные системы эпителиоцитов дистальных канальцев, участвующих в реабсорбции уратов (урат/лактат и урат/хлорид), и защищает структуру почечного тубулоинтерстиция от повреждающего действия уратов. При применении лозартана экскреторный пул мочевой кислоты увеличивается только за счет торможения реабсорбции уратов без увеличения фильтрации, что принципиально отличает его от классических урикозурических средств, при применении которых фильтрация уратов возрастает и повышается риск развития нефролитиаза [36].

В исследовании LIFE 373 больных (185 в группе ателолола и 188 в группе лозартана) имели 1 или более атак подагры [33]. Ежегодное повышение уровня мочевой кислоты в группе ателолола составляло 10 мкмоль/л в группе лозартана (рис. 5) [33]. К моменту завершения исследования 86% больных в группе лозартана и 85% в группе ате-

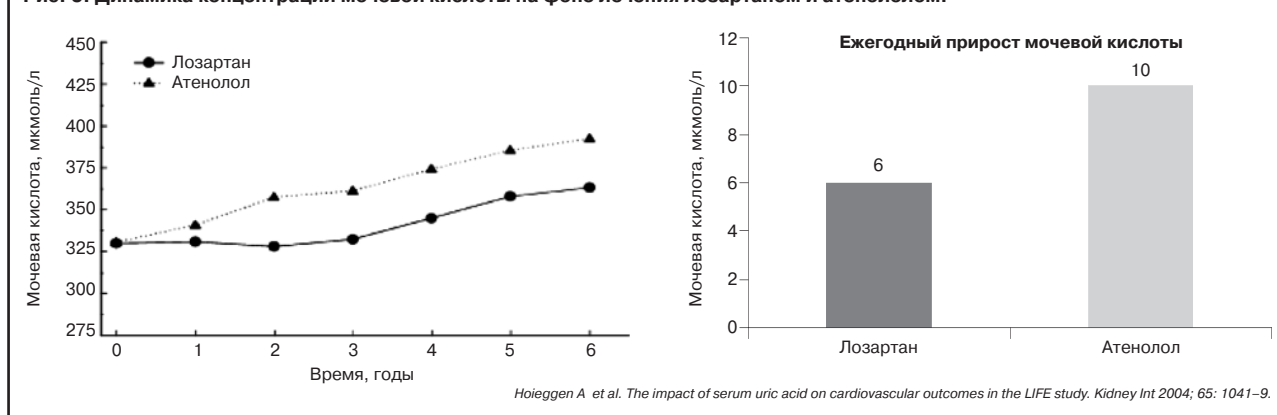
нолола получали гидрохлортиазид (средняя доза около 20 мг/сут). У тех, кто впервые стал принимать тиазидный диуретик, уровень мочевой кислоты повысился на 41 мкмоль/л в группе ателолола и на 12 мкмоль/л лозартана. Очевидно, что лозартан может предотвращать гиперурикемию при лечении АГ. За время наблюдения в группе пациентов, получавших ателолол, повышение уровня мочевой кислоты было достоверно большим, чем в группе лозартана (соответственно $44,4 \pm 72,5$ мкмоль/л против $7,0 \pm 69,8$ мкмоль/л) [33].

Таким образом, механизмы церебропротективного действия лозартана многообразны и включают помимо антигипертензивного эффекта способность вызывать регресс ГМЛЖ, воздействовать на процессы ремоделирования сердца и тем самым предотвращать новые случаи ФП, антиатеросклеротический и антитромбоцитарный эффекты, способность улучшать функцию эндотелия, уменьшать микроальбуминурию и уникальный гипоурикемический эффект.

Другим «перспективным» в плане профилактики инсульта классом АПТ считают дигидропиридиновые АК [5]. Их церебропротективный эффект связывают с мощным антигипертензивным действием, а также наличием дополнительных механизмов [5]. Для АК и «эталонного» представителя данной группы – амлодипина характерен антиатеросклеротический эффект, выявленный, в частности, в многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) [37]. В ходе этого исследования оценивалось изменение степени атеросклеротического поражения коронарных артерий и ТКИМ сонных артерий на фоне назначения амлодипина в дозе 5–10 мг/сут. В исследовании участвовали 825 пациентов с ИБС. В результате исследования выявлено, что амлодипин тормозит прогрессирование атеросклероза в сонных артериях, выявляемое с помощью ультрасонографии: в группе амлодипина наблюдалась регрессия ТКИМ на 0,046 мм, а в группе контроля – утолщение ТКИМ на 0,011 мм (различия между группами статистически достоверны). При этом уменьшение толщины стенки сонной артерии на фоне лечения амлодипином происходило независимо от динамики АД, что отражает прямое антиатеросклеротическое действие препарата [37].

В последние годы у АК обнаружен еще один уникальный механизм влияния на сердечно-сосудистый риск – способность уменьшать долгосрочную вариабельность АД [38, 39]. В исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure-Lowering Arm) было показано, что у пациентов с АГ вариабельность АД, прежде всего долгосрочная, является сильным предиктором инсульта, независимо от среднего уровня АД [40]. В крупнейшем метаанализе (2010 г.) при сравнении эффекта монотерапии соответствующим классом АПТ по сравнению с плацебо на долгосрочную вариабельность АД обнаружено, что дигидропиридиновые АК достовер-

Рис. 5. Динамика концентрации мочевой кислоты на фоне лечения лозартаном и ателололом.



Hoieggan A et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65: 1041–9.

но снижали вариабельность САД и ДАД между визитами [38, 39]. Однако поскольку в настоящее время все приоритеты в отношении лечения АГ отданы комбинированной антигипертензивной терапии, гораздо больший интерес представляет оценка влияния разных комбинаций АГП на долгосрочную (visit-to-visit) вариабельность АД. При оценке эффекта добавления АГП «В» к ранее назначенным любым другим антигипертензивным лекарственным средствам обнаружено, что только добавление дигидропиридиновых АК к другим АГП, в том числе к АРА, обеспечивает значительное и достоверное снижение вариабельности САД [39].

Следовательно, церебропротективный эффект АК реализуется с помощью целого ряда механизмов.

В свете изложенного понятно, что повышенный интерес вызывает появление в России фиксированной комбинации лозартана (в дозе 50 мг или 100 мг) с амлодипином (в дозе 5 мг) – Амзаар. Данная фиксированная комбинация объединяет 2 наиболее перспективных в плане профилактики инсульта АГП, каждый из которых обладает огромной доказательной базой и целым комплексом церебропротективных механизмов, взаимно усиливающих и/или дополняющих друг друга. Все это делает Амзаар практически идеальным препаратом для профилактики инсульта у больных АГ. Широкое применение данной фиксированной комбинации будет способствовать увеличению продолжительности и качества жизни пациентов.

Литература

1. Смертность населения Российской Федерации, 1998 г. (статистические материалы). М.: Минздрав РФ, 2006.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журн. неврологии и психиатрии. 2007; 8: 4–10.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
5. Staessen JA, Wang J-G, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055–76.
6. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26 (7): 1282–9.
7. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
8. Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in hypertension study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 705–13.
9. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104: 2039–44.
10. Верещанин Н.В. Гетерогенность инсульта в клинической практике. Атмосфера. Нервные болезни. 2004; 1: 19–20.
11. Dempsey RJ, Diana AL, Moore RW. Thickness of carotid artery atherosclerotic plaque and ischemic risk. *Neurosurgery* 1990; 27 (3): 343–8.
12. Olsen MH, Wachtell K, Neland K et al. Losartan but not atenolol reduce carotid artery hypertrophy in essential hypertension. A LIFE substudy. *Blood Press* 2005; 14: 177–83.
13. Sonoda M, Aoyagi T, Takenaka K et al. A One-Year Study of the Antiatherosclerotic Effect of the Angiotensin-II Receptor Blocker Losartan in Hypertensive Patients (A Comparison With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors). *Int Heart J* 2008; 49 (1): 95–103.
14. Straawn WB, Chappell MC, Dean RH et al. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 2000; 101: 1586–93.
15. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD et al. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension

- by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101: 1653–9.
16. Prasad A, Tupas-Habib T, Schenke WH et al. Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2000; 101: 2349–54.
17. Cheetham C, Collis J, O'Driscoll G et al. Losartan, an angiotensin type 1 receptor antagonist, improves endothelial function in non-insulin-dependent diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (5): 1461–6.
18. Hornig B, Landmesser U, Kobler C et al. Comparative effect of ACE inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease: Role of superoxide dismutase. *Circulation* 2001; 103: 799–805.
19. Guerra-Cuesta JJ, Montan M, Rodriguez-Feo JA et al. Effect of losartan on human platelet activation. *J Hypertens* 1999; 17: 447–52.
20. Erdem Y, Usalan C, Haznedaro lu IC et al. Effects of angiotensin converting enzyme and angiotensin II receptor inhibition on impaired fibrinolysis in systemic hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 11: 1071–6.
21. Levy PJ, Yunis C, Owen J et al. Inhibition of platelet aggregability by losartan in essential hypertension. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1188–92.
22. Fogari R, Zoppi A, Malamani G et al. Effects of four angiotensin II-receptor antagonists on fibrinolysis in postmenopausal women with hypertension. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62: 68–78.
23. Krkmer C, Stunkomat J, Witte J et al. Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan: Role of the active metabolite EXP3179. *Circ Res* 2002; 90: 770–6.
24. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–8.
25. Wachtell K, Lehto M, Gerdtis E et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: The LIFE Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–9.
26. Devereux RB, Bella J, Boman K et al. Echocardiographic left ventricular geometry in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *Blood Press* 2001; 10: 74–82.
27. Wachtell K, Horneham B, Lehto M et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with atrial fibrillation: The LIFE study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 705–11.
28. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN et al. Aortic valve sclerosis and albuminuria predict cardiovascular events independently in hypertension: a Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) substudy. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1430–6.
29. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH et al. for the LIFE Substudy. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens* 2004; 22: 1805–11.
30. Kobel F, Gregorova I, Sonka J. Hyperuricaemia in hypertension. *Lancet* 1965; 1: 519–20.
31. Kinsey D, Walthers R, Sise HS et al. Incidence of hyperuricaemia in 400 hypertensive patients. *Circulation* 1961; 24: 972–3.
32. France LV, Pabor M, Di Bari M et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000; 18: 1149–54.
33. Hoiygen A, Alderman MH, Kjeldsen SE et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65: 1041–9.
34. Sweet CS, Bradstreet DC, Berman RS et al. Pharmacodynamic activity of intravenous E-3174, an angiotensin II antagonist, in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7 (12): 1035–40.
35. Burnier M, Hagmann M, Nussberger I et al. Short-term and sustained renal effects of angiotensin II receptor blockade in healthy subjects. *Hypertension* 1995; 25 (4): 602–9.
36. Sbabijar S, Simpson R, Carides A et al. Safety of losartan in hypertensive patients with asymptomatic hyperuricemia. *JASN* 1997; 8: 322.
37. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators. *Circulation* 2000; 102 (13): 1503–10.
38. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906–15.
39. Rothwell PM, Webb AJS. Effect of Dose and Combination of Antihypertensives on Interindividual Blood Pressure Variability: A Systematic Review. *Stroke* 2011; 42: 2860–5.
40. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.

— * —

Особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний и принципы выбора рациональной антигипертензивной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких

Д.А.Напалков, А.С.Панферов

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Резюме

В статье обсуждается взаимное влияние сердечно-сосудистой патологии и заболеваний, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом. Особое внимание уделено выбору антигипертензивного препарата у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с учетом отсутствия четких рекомендаций по данному вопросу. Вновь акцентирована возможность применения кардиоселективных β -адреноблокаторов у больных данной группы без негативного влияния на показатели функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, β -адреноблокаторы, безопасность.

The specific features of cardiovascular diseases and the principles of choice of rational antihypertensive therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease

DA Napalkov, AS Panferov

Summary

Interrelationships of cardiovascular diseases and bronchoobstruction-associated conditions are discussed. Special attention is paid to the choice of antihypertensive drug in patients with chronic obstructive pulmonary disease because of lack of guidelines in this sphere. The possibility of use of cardioselective β -blockers without negative influence on pulmonary function parameters is emphasized.

Key words: hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, β -blockers, safety.

Сведения об авторах

Напалков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ. E-mail: dm1nar@mail.ru

Панферов Александр Сергеевич – канд. мед. наук, асс. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ. E-mail: a_panferov@mail.ru

Многочисленные исследования свидетельствуют о тесной связи хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе артериальной гипертензии (АГ). Это связано как с наличием общих факторов риска, в первую очередь курения, так и тесным переплетением патогенетических механизмов, лежащих в их основе.

Роль курения в развитии ХОБЛ и ССЗ в настоящее время сомнений не вызывает, однако конкретные механизмы влияния табачного дыма на их развитие продолжают уточняться. Курение может сопровождаться не только мутагенным действием, но и эпигенетическими изменениями (связанными, в частности, с нарушениями процессов метилирования ДНК) в генах, ассоциированных как с развитием ХОБЛ (например, α_1 -антитрипсина), так и ССЗ (НО-синтетаза, рецептора трансформирующего фактора роста 1 и пр.) [1].

Генетические причины, лежащие в основе патогенеза ССЗ и ХОБЛ, изучены далеко не полно, однако представляется интересным тот факт, что полиморфизм некоторых генов, рассматриваемых в качестве кандидатов на развитие ХОБЛ, ассоциируется с маркерами системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, которые лежат в основе развития атеросклероза и ССЗ [2].

Более 1/2 пациентов с ХОБЛ страдают ССЗ [3, 4]. При этом ХОБЛ является независимым (в том числе от курения) фактором риска развития ССЗ [4], а также увеличивает риск госпитализации и смерти от них [5, 6]. Это представляет собой не только медицинскую, но и серьезную социально-экономическую проблему.

Механизмы развития ССЗ у пациентов с ХОБЛ активно изучаются. Получено много доказательств наличия у больных ХОБЛ выраженного системного воспаления (точнее повышение уровня его маркеров, таких как острофазовые белки, провоспалительные цитокины), а также эндотелиальной дисфункции, которые, безусловно, способствуют возникновению и более быстрому прогрессированию ССЗ. Разумеется, причинно-следственные связи между ССЗ и ХОБЛ далеко не так однозначны:

системное воспаление и эндотелиальная дисфункция свойственны не только ХОБЛ, но и ССЗ per se [7]. Нельзя также не учитывать возможных нарушений углеводного обмена, свойственного пациентам с ХОБЛ, которые не только являются фактором риска ССЗ, но и могут ухудшать течение легочного заболевания [8].

Учитывая коморбидность пациентов с ХОБЛ, серьезную проблему представляет лечение таких больных. продемонстрировано улучшение выживаемости пациентов с ХОБЛ на фоне применения кардиологических препаратов: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), статинов и антиагрегантов [9, 10]. Более противоречивы данные об использовании β -адреноблокаторов (БАБ) у пациентов с ХОБЛ. С одной стороны, кардиоселективные БАБ не влияют на бронхиальную проходимость, выраженность симптомов ХОБЛ и эффективность β -адреномиметиков [12, 13], с другой – сведения о влиянии БАБ на смертность пациентов с ХОБЛ противоречивы. Имеются сообщения как об увеличении смертности пациентов с ХОБЛ на фоне применения БАБ [9], так и об улучшении их выживаемости [14]. При этом БАБ улучшают выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [15, 18] и ишемической болезнью сердца (ИБС) [16] и очень часто используются в лечении этих больных, а также пациентов с АГ и нарушениями ритма сердца. Назначение БАБ пациентам с ХОБЛ в ряде случаев является практически неизбежным, и в данной ситуации очень важен выбор препарата. Карведилол в сравнении с селективными БАБ имеет некоторые преимущества в лечении пациентов с ХСН (в большей степени снижает уровень NT-proBNP, улучшая некоторые гемодинамические параметры), однако при этом ухудшает бронхиальную проходимость у пациентов с ХОБЛ [17]. Существенных преимуществ селективных БАБ друг перед другом в отношении влияния на бронхиальную проходимость выявить не удалось. В небольших исследованиях антиангинальная и антигипертензивная эффективность селективных БАБ у пациентов с ХОБЛ также оказывается сопоставимой [17, 19]. Определить оптимальный БАБ для

лечения пациентов с ХОБЛ и сопутствующей кардиологической патологией смогут только хорошо спланированные рандомизированные клинические исследования.

Современные клинические рекомендации весьма скудно освещают вопрос лечения пациентов с сочетанием ХОБЛ и ССЗ. Считается, что лечение сопутствующей ХОБЛ сердечно-сосудистой патологии должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, так как отсутствуют доказательства того, что это лечение должно проводиться иначе. В случае необходимости назначения БАБ, в частности пациентам с ИБС и ХСН, предпочтение должно отдаваться селективным БАБ, так как польза от их назначения пациентам с сердечной недостаточностью и ИБС значительно превышает потенциальный риск даже у больных с тяжелой ХОБЛ [20]. В рекомендациях по лечению ХСН и стабильной стенокардии терапия пациентов с ХОБЛ отдельно не оговаривается. Что касается лечения ХОБЛ на фоне сердечно-сосудистой патологии, то доказательств того, что оно должно проводиться иначе, нет, однако у пациентов с ИБС, ХСН и нарушениями ритма сердца использование ингаляционных β_2 -агонистов должно проводиться с осторожностью [20]. С точки зрения влияния терапии ХОБЛ на уровень АД наиболее безопасным считается использование ингаляционных кортикостероидов и ипратропиума бромида [21].

Артериальная гипертензия

В данной статье нам бы хотелось коснуться современных представлений о принципах лечения наиболее частого такого ССЗ (фактора риска), как АГ. Еще раз отметим, что в настоящее время доказательная база по влиянию каких-либо классов антигипертензивных препаратов на снижение смертности у больных ХОБЛ отсутствуют. Тем не менее с учетом обновлений Европейских рекомендаций по лечению АГ нам бы хотелось обсудить современные тенденции в лечении АГ у пациентов с ХОБЛ [22].

Диуретики

В целом можно сказать, что применение диуретиков может быть оправданно при избыточной задержке жидкости, которая может наблюдаться при развитии ХСН на фоне легочного сердца. Есть данные о том, что диуретики уменьшают сосудистое ремоделирование в системе легочной артерии. В то же время надо помнить о том, что диуретики способны потенцировать гипокалиемию, которая может возникать на фоне применения ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов. Кроме того, у тяжелых больных с ХОБЛ диуретики могут вызывать дегидратацию, увеличивать уровень гематокрита и нарушать дренаж мокроты. Поэтому диуретики в своем большинстве не рекомендуются как препараты первого ряда для лечения АГ у пациентов с ХОБЛ [23–25].

Антагонисты кальция

Данный класс препаратов вызывает бронходилатацию и замедляет снижение показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на фоне физической нагрузки. Антагонисты кальция способны незначительно потенцировать эффект ингаляционных β_2 -агонистов и снижать неспецифическую реактивность бронхов. Тем не менее имеются данные о том, что отдельные представители данного класса могут ухудшать нормальное соотношение «перфузия/вентиляция» и, следовательно, усугублять гипоксию. В этой связи на фоне постоянного приема антагонистов кальция рекомендуется рутинное мониторирование сатурации кислорода [23, 24]. Однако «твердые» конечные точки у пациентов с АГ и ХОБЛ в исследованиях не изучены до сих пор.

Ингибиторы АПФ

В течение многих лет достаточно хорошо известно, что прием ингибиторов АПФ может вызывать сухой кашель, а

порой даже астму или ее обострения. Бронхоспазм составляет 10% от всех побочных эффектов, зафиксированных на ингибиторах АПФ, поэтому нежелательно назначать данные препараты у пациентов с бронхиальной астмой [24]. Напротив, у пациентов с ХОБЛ применение ингибиторов АПФ приводит к снижению числа госпитализаций вследствие обострений легочного заболевания. Кроме того, ингибиторы АПФ нивелируют гипокалиемический эффект β_2 -агонистов [26].

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II

Данный класс препаратов в настоящее время считается предпочтительным для терапии АГ при ХОБЛ в основном потому, что при всех позитивных эффектах, присущих терапии ингибитором АПФ, практически не возникает сухой кашель. Имеются данные о том, что прием лозартана препятствует развитию метахолининдуцированного бронхоспазма и ослабляет выраженность бронхообструкции [27].

β -Адреноблокаторы

Применение их у пациентов с бронхообструктивным синдромом до сих пор активно обсуждается. Чаще всего у врачей первичного звена отношение к БАБ при лечении пациентов с ХОБЛ резко негативное. Это связано с их потенциальной возможностью ухудшать бронхиальную проходимость. Крупных исследований по данному вопросу не проводилось, и поэтому нам придется, как обычно, в этом случае обратиться к данным метаанализов.

Целью одного из метаанализов [28] была переносимость кардиоселективных БАБ у пациентов с бронхообструктивным синдромом. Результаты показали, что одна доза кардиоселективного БАБ вызывала в среднем незначительное (на 7%) уменьшение показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, что не сопровождалось усилением симптомов дыхательной недостаточности. При приеме БАБ в течение нескольких дней показатели внешнего дыхания в группах не отличались от группы плацебо. Более того, отмечалось 9% улучшение ответа на ингаляционные β_2 -агонисты, что может быть связано с сенситизацией β_2 -адренорецепторов.

Свойства отдельных представителей класса БАБ, в частности небиволола, учитывая общие патогенетические механизмы, которые объединяют ХОБЛ и ССЗ, делает перспективным их применение в лечении этих пациентов. Так, полезным эффектом небиволола является положительное влияние на функцию эндотелия, реализующееся через опосредованное препаратом выделение оксида азота эндотелиоцитами [29]. С учетом имеющихся данных об оксидативном стрессе, свойственном пациентам с ХОБЛ [30], уменьшение выраженности процессов перекисного окисления липидов под влиянием небиволола [31] также представляется перспективным. Не менее интересны экспериментальные данные о возможном замедлении прогрессирования атеросклероза на фоне терапии небивололом [32].

Таким образом, сочетание ХОБЛ и ССЗ представляет серьезную проблему как с точки зрения понимания их патогенетических взаимоотношений, так и при разработке лечебных подходов к таким больным. Если вопрос безопасности применения селективных БАБ у пациентов с ХОБЛ в настоящее время практически разрешен, то выбор наиболее эффективного препарата из этой группы представляет определенные сложности. В отсутствие крупных рандомизированных исследований по антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ в настоящее время более предпочтительными препаратами у данной группы пациентов следует считать антагонисты кальция и блокаторы рецепторов к ангиотензину II. При необходимости назначения БАБ (перенесенный инфаркт миокарда, гиперсимпатикотония и пр.) целесообразно отдавать предпочтение наиболее кардиоселективным препаратам.

Литература

1. Talikka M, Sierro N, Ivanov NV et al. Genomic impact of cigarette smoke, with application to three smoking-related diseases. *Critical Rev Toxicol* 2012; 42 (10): 877–89.
2. Wilker EH, Alexeeff SE, Poon A et al. Candidate Genes for Respiratory Disease Associated with Markers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Elderly Men. *Atherosclerosis* 2009; 206 (2): 480–5.
3. Cui H, Miao D-M, Wei Z-M et al. Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010. *J Geriatr Cardiol* 2012; 9: 5–10.
4. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Intern J COPD* 2009; 4: 337–49.
5. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr et al. COPD and Incident Cardiovascular Disease Hospitalizations and Mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *CHEST* 2005; 128: 2068–75.
6. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16 (1): 63–70.
7. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic Manifestations of COPD. *CHEST* 2011; 139 (1): 165–73.
8. Mirzakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 132–58.
9. Ekstrom MP, Hermansson AB, Strom KE. Effect Of Cardiovascular Drugs On Mortality In Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Time-Dependent Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: A2263.
10. Lawesa CMM, Thornley S, Young R et al. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. *Prim Care Respir J* 2012; 21 (1): 35–40.
11. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJV et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res* 2009; 10 (1): 45.
12. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005. Issue 4. Art. No.: CD003566. DOI: 10.1002/14651858.CD003566.
13. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE et al. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002. Issue 4. Art. No.: CD002992. DOI: 10.1002/14651858.CD002992.
14. Etminan M, Jafari S, Carleton B et al. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* 2012; 12: 48.
15. Lechat P, Packer M, Chalon S et al. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomised trials. *Circulation* 1998; 98: 1184–91.
16. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318 (7200): 1730–7.
17. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM et al. Differences Between Beta-Blockers in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Randomized Crossover Trial. *JACC* 2010; 55 (17): 1780–7.
18. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A et al. Benefits of β -blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f55.
19. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Использование кардиоселективных β -адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и/или ИБС и сопутствующим бронхообструктивным синдромом. *Тер. архив.* 2007; 79 (9): 12–8.
20. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012; с. 62–3.
21. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6). Прил. 2.
22. Farsang C, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management* 2012; 13: No. 51.
23. Dart RA, Gollub S, Lazar J et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma. *Chest* 2003; 123: 222–43.
24. Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. The Pharmacologic Treatment of Uncomplicated Arterial Hypertension in Patients With Airway Dysfunction. *Chest* 2002; 121: 230–41.
25. Hill NS. Fluid and Electrolyte Considerations in Diuretic Therapy for Hypertensive Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Intern Med* 1986; 146: 129–33.
26. Mancini GBJ, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. Reduction of Morbidity and Mortality by Statins, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2554–60.
27. Myou S, Fujimura M, Kamio Y et al. Effect of losartan, a type 1 angiotensin II receptor antagonist, on bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 40–4.
28. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective betablocker use in patients with reactive airway disease: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 2002; 137: 715–25.
29. Toblli JE, DiGennaro F, Giani JF et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vascular Health Risk Management* 2012; 8: 151–60.
30. Капустина В.А., Овчаренко С.И., Литвицкий П.Ф. Влияние длительной антиоксидантной терапии N-ацетилцистеином на показатели оксидативного стресса у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Фарматека.* 2010; 20: 84–9.
31. Arçay A, Acar G, Kurutaş E et al. Beneficial effects of nebivolol treatment on oxidative stress parameters in patients with slow coronary flow. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2010; 38 (4): 244–9.
32. Kus K, Gajda M, Pyka-Fosciak G et al. The effect of nebivolol on atherogenesis in apoE-knockout mice. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (4): 163–5.

— * —

Новое поколение блокаторов рецепторов ангиотензина

В.И.Подзолков, А.И.Тарзиманова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Резюме

Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) являются одним из основных классов лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии. БРА II поколения – это бифункциональные лекарственные препараты, которые не только блокируют рецепторы ангиотензина I-го типа, но и оказывают влияние на патогенетические механизмы нарушения обмена углеводов и липидов. Родоначалник II поколения БРА – телмисартан, первый и пока единственный из сартанов II поколения, разрешенный в настоящее время для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Лечение телмисартаном пациентов с артериальной гипертензией позволяет эффективно контролировать артериальное давление с достижением его целевого уровня, обеспечивает органопroteкцию на разных этапах сердечно-сосудистого континуума, снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них. Наличие дополнительных свойств и плейотропной активности препарата определяет широкий спектр его применения в кардиологии.

Ключевые слова: телмисартан, блокаторы рецепторов ангиотензина нового поколения, PPAR-g-рецепторы.

New-generation angiotensin receptor blockers

V.I.Podzolkov, A.I.Tarzimanova

Summary

Angiotensin receptor blockers (ARBs) are one of the main classes of medicines used in cardiology. Second-generation ARBs are bifunctional drugs that not only block AT1 receptors, but also affect the pathogenetic mechanisms of carbohydrate and lipid metabolic disturbances. Telmisartan is the parent compound of the second-generation ARBs, the first and for the moment only drug of the second-generation sartans currently permitted for the treatment of patients with cardiovascular diseases. Telmisartan treatment in hypertensive patients makes it possible to effectively control blood pressure, by achieving its goal level, to provide organ protection at different stages of the cardiovascular continuum, and to reduce the risk for cardiovascular diseases and death. The additional properties and pleiotropic activity of the drug determine a wide spectrum of its use in cardiology.

Key words: telmisartan, new-generation angiotensin receptor blockers, PPARγ receptors.

Сведения об авторах

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Тарзиманова Аида Ильгизовна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: tarzimanova@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта. Рост смертности от ССЗ и невысокая продолжительность жизни в России определяют серьезную социальную значимость проблемы лечения АГ для нашей страны.

В настоящее время АГ рассматривается как триггер сердечно-сосудистого континуума, который представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе – от воздействия факторов риска через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода. Эта концепция, впервые высказанная V.Dzau и E.Braunwald в 1991 г., на сегодня не только стала общепризнанной, но, по сути, представляет собой краеугольный камень, на котором зиждется наше понимание процессов развития важнейших ССЗ [1, 2]. Непрерывная цепь взаимосвязанных изменений структуры и функций сразу нескольких органов и систем организма в рамках континуума предполагает наличие общих патофизиологических процессов, механизмов развития и прогрессирования органических повреждений. В основном все многообразие подобных механизмов может быть сведено к генетическим, гемодинамическим и нейрогуморальным факторам. Среди последних одна из центральных ролей принадлежит активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая прослеживается практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума [1].

В арсенале врача в настоящее время имеются 3 группы препаратов, способных блокировать активность РААС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II – AT II (БРА), прямой ингибитор ренина. Открытие специфических рецепторов AT II способствовало созданию нового перспективного класса препаратов – БРА. В клинической практике используют селективные блокаторы рецепторов AT 1-го типа (AT₁-рецепторы), они являются высоко-селективными непептидными соединениями, избира-

тельно блокирующими AT₁-рецепторы. К представителям этого класса относятся лозартан, эпросартан, кандесартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан.

БРА являются одним из основных классов лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии. Выявленные в ходе последних клинических испытаний эффекты БРА позволили сформировать ряд новых показаний для использования данных препаратов – это хроническая сердечная недостаточность, перенесенный ИМ, диабетическая нефропатия, протеинурия или микроальбуминурия (МАУ), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), фибрилляция предсердий, сахарный диабет (СД), метаболический синдром, кашель при приеме ИАПФ [3, 4].

Механизм действия БРА обусловлен воздействием на основные нейрогуморальные звенья регуляции сосудистого тонуса – РААС и симпатическую нервную систему. Препараты этой группы не только блокируют эффекты AT II, опосредуемые через AT₁-рецепторы сосудов и надпочечников, но и взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что препятствует высвобождению норадренина в синаптическую щель. Двухнаправленное действие БРА приводит к системной вазодилатации, снижению общего периферического сосудистого сопротивления, натрийуретическому и диуретическому эффектам. Поскольку БРА не оказывают прямого действия на АПФ, они также не обладают непосредственным влиянием на брадикинин. Тем не менее эти препараты способны увеличивать высвобождение оксида азота (NO) и подавлять его разрушение, что способствует вазодилатации [5].

Благоприятные сосудистые эффекты БРА обусловлены их плейотропной активностью. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований доказали позитивное влияние БРА на эндотелиальную дисфункцию, систему антиоксидантной защиты, функцию тромбоцитов, ремоделирование левого желудочка, концентрацию мочевой кислоты [6].

Отличительной особенностью всех БРА является очень хороший профиль переносимости, позволяющий достичь высокой приверженности пациентов долгосроч-

ному лечению. Результаты множества рандомизированных клинических исследований неизменно показывают, что частота побочных эффектов при использовании препаратов этой группы даже в высоких дозировках крайне низка и сопоставима с плацебо [6]. В отличие от ИАПФ БРА не влияют на активность других нейрогуморальных систем, с которыми связывают такие побочные эффекты, характерные для ИАПФ, как сухой кашель и ангионевротический отек, существенно ограничивающие применение препаратов этого класса.

В последнее время появились предложения подразделить БРА на 2 поколения [7]. Шесть из семи БРА, зарегистрированных в России, относятся к I поколению и оказывают влияние только на РААС, блокируя AT_1 -рецепторы.

БРА II поколения – это бифункциональные лекарственные препараты, которые не только блокируют AT_1 -рецепторы, но и оказывают влияние на патогенетические механизмы нарушения обмена углеводов и липидов.

Родоначальник II поколения БРА – телмисартан (Микардис®), первый и пока единственный из сартанов II поколения, разрешенный в настоящее время для лечения больных с ССЗ. Ведутся клинические исследования III фазы новых БРА II поколения азилсартана, LCZ 696, PS 433540; синтезированы и проходят доклиническую стадию исследований молекулы K-868, PF-03838135, ARNI, WF 1106, однако неизвестно, когда они будут одобрены для использования в клинической практике.

Телмисартан, как все БРА нового поколения, обладает двумя механизмами действия: избирательной блокадой AT_1 -рецепторов и частичной активацией рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором γ (PPAR- γ -рецептор), которые играют важную роль в регуляции метаболизма углеводов, процессах атерогенеза. Препараты, повышающие активность этих рецепторов, могут существенно увеличить чувствительность тканей к инсулину, уменьшить уровень триглицеридов и снизить риск развития атеросклероза [8–13]. Помимо того, активация PPAR- γ -рецепторов оказывает дополнительный антигипертензивный эффект, связанный с небольшой периферической вазодилатацией.

Вызывают интерес результаты исследований, в которых лечение высокими дозами телмисартана приводит к уменьшению уровня инсулина в сыворотке и снижению инсулинорезистентности, не затрагивая уровня адипонектина. Это свидетельствует о том, что телмисартан способен улучшать чувствительность к инсулину посредством иных механизмов, кроме непосредственной индукции адипонектина. Так, было продемонстрировано, что в эндотелиальных клетках сосудов телмисартан ингибирует цитокининдуцированную экспрессию генов молекул адгезии блокированием активности транскрипционного фактора NF- κ B, независимо от PPAR- γ -активации, через AT_1 -рецепторы [14].

Результаты исследования TRANSCEND доказали наличие у телмисартана истинных антидиабетических свойств [15]. При ретроспективной оценке вторичных конечных точек исследования была показана способность телмисартана снижать риск возникновения новых случаев СД типа 2 у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Телмисартан получен из активного метаболита лозартана (EXP 3174) путем замещения липофильной бензимидазольной группы на имидазольный компонент. Благодаря этому замещению телмисартан является наиболее липофильным среди всех БРА и, следовательно, лучше всего проникает в ткани [16, 17]. Препарат быстро всасывается из пищеварительного тракта, абсолютная биодоступность составляет в среднем 50%. После приема внутрь пиковая концентрация телмисартана в плазме крови (C_{max}) достигается через 0,5–1 ч. Период полураспада препарата составляет более 20 ч, что является самым высоким показателем среди всех БРА [16, 17]. Стабильная концентрация в плазме достигается после 5–7 дней при-

ма, при этом кумуляция препарата после длительного лечения маловероятна. По сравнению с другими БРА телмисартан обладает высокой биодоступностью и самым продолжительным временем полувыведения, что позволяет препарату поддерживать гипотензивный эффект в течение суток при однократном приеме.

БРА различаются по своей аффинности к AT_1 -рецепторам AT II. Среди всего класса БРА наиболее выраженной аффинностью к AT_1 -рецепторам обладает телмисартан. Препарат обладает высоким селективным сродством к подтипу AT_1 -рецепторов AT II, снижает уровень альдостерона в плазме крови, при этом не ингибирует ренин плазмы крови и АПФ. Телмисартан может стабилизировать AT_1 -рецепторы в неактивном состоянии, что уменьшает выраженность гипертрофии миокарда независимо от снижения артериального давления (АД) [18, 19].

Эндотелиальная дисфункция является одним из ведущих механизмов, способствующих развитию и прогрессированию ССЗ. Так, в исследовании R.Benndorf и соавт. (2007 г.) телмисартан усиливал эндотелийзависимую вазодилатацию, которая оценивалась с помощью разных методов определения кровотока в сосудах предплечья [20].

H.Tomiyaма и соавт. (2007 г.) в прямом сравнительном исследовании показали, что телмисартан уменьшает средние значения индекса реактивной гиперемии в большей степени, чем валсартан, несмотря на сопоставимое снижение АД [21]. Улучшение эндотелиальной функции может быть опосредовано экспрессией и распространением белкового комплекса запирающей зоны (ZO-1), который отвечает за формирование и стабилизацию плотных соединений между смежными эндотелиоцитами. В отличие от валсартана телмисартан дозозависимо повышает проницаемость эндотелия за счет подавляющего действия на ZO-1, – такой эффект, по-видимому, обусловлен независимыми от AT II механизмами.

В эксперименте на животных была доказана способность телмисартана снижать выраженность окислительного стресса. Препарат уменьшал экспрессию генов NO-синтазы и субъединицы НАДФ-оксидазы у предрасположенных к развитию инсульта крыс со спонтанной АГ [22].

БРА нового поколения подавляют тромбоксан A_2 -зависимую активацию тромбоцитов, что приводит к снижению их агрегации. В экспериментах на здоровых добровольцах было показано, что прием телмисартана ингибирует агрегацию тромбоцитов. Кроме того, при исследовании на животных был доказан дозозависимый эффект телмисартана на снижение агрегации тромбоцитов [6].

В настоящее время накоплено множество данных, подтверждающих высокую антигипертензивную эффективность телмисартана. Отличительная его особенность – длительный период полувыведения, что позволяет хорошо контролировать уровень АД и предотвращать его утренние подъемы при приеме 1 раз в день. Рекомендуемые дозы телмисартана – от 40 до 80 мг/сут. Большие дозы не приводят к значительному возрастанию антигипертензивного эффекта. При применении 1-й дозы телмисартана не отмечено резкого снижения АД (гипотония 1-й дозы) и резкого его повышения после прекращения приема. Максимум действия телмисартана отмечается после 4–8 нед постоянной терапии.

Многочисленные клинические исследования, проведенные за последние годы, доказали значительное превосходство телмисартана в удержании целевых значений АД при сравнении с другими антигипертензивными средствами.

В программе PROTECTION (Programme of Research to show Telmisartan End-organ protection) телмисартан продемонстрировал отличный антигипертензивный эффект в течение более 24 ч при приеме 1 раз в день у пациентов высокого риска. Антигипертензивная часть программы включала в себя исследования PRISMA I и PRISMA II, SMOOTH, ATHOS и PROBE.

В исследованиях PRISMA I и PRISMA II (Prospective, Randomized Investigation of the Safety and efficacy of MicardisR

versus ramipril using ABPM) проводилось сравнение влияния телмисартана в дозе 80 мг и рамиприла в дозе 10 мг на уровень АД в ранние утренние часы. В исследовании были включены 1613 пациентов с 1 и 2-й степенью АГ. Достижение целевых значений АГ происходило достоверно чаще у больных, принимавших телмисартан. Частота развития побочных эффектов при приеме телмисартана была достоверно ниже, чем при лечении рамиприлом. Телмисартан лучше, чем рамиприл, позволял контролировать АД в ранние утренние часы [23–26].

В исследовании SMOOTH (the Study of Micardis in Obese/Overweight Type-2 diabetics with Hypertension) были включены пациенты с АГ, избыточной массой тела и СД типа 2. Результаты исследования доказали, что фиксированная комбинация телмисартана с гидрохлоротиазидом – ГХТ (80/12,5 мг) достоверно более эффективно контролировала АД в течение всех суток, чем комбинация валсартана и ГХТ (160/12,5 мг) [27].

Эффективность и безопасность лечения телмисартаном в сравнении с периндоприлом проводилась в двойном слепом рандомизированном исследовании EVEREST (The Evaluation de l'Efficacit RESiduelle du TElmisartan). Исходно пациентам назначали телмисартан в дозе 40 мг или периндоприл 4 мг, через 6 нед лечения больным, не достигшим целевого АД, дозу препаратов удваивали, что потребовалось 55% пациентов, получавших периндоприл, и 41% больных, лечившихся телмисартаном ($p=0,005$). Целевых значений АД достигли 58% пациентов в группе телмисартана и 46% больных в группе периндоприла ($p<0,01$) [28].

Высокая антигипертензивная эффективность телмисартана сочетается с его отличной переносимостью. Нежелательные явления в виде сухого кашля появились у 15,6% пациентов при приеме телмисартана, у 60% – при использовании лизиноприла и у 9,7% – при приеме плацебо [29].

Концепция комплексной модификации риска у больных АГ подразумевает помимо снижения АД также воздействие на механизмы поражения органов-мишеней на разных этапах сердечно-сосудистого и ренального континуумов. По данным многочисленных экспериментальных и клинических испытаний, телмисартан продемонстрировал существенные преимущества по влиянию на регресс ГЛЖ.

В исследовании TRANSCEND риск развития новых случаев ГЛЖ в группе телмисартана оказался на 37% ниже при сравнении с больными в группе плацебо. Через 5 лет наблюдения ГЛЖ зарегистрирована у 4,9% при приеме телмисартана и у 7,8% при приеме плацебо ($p<0,001$). Результаты исследования подтверждают целесообразность использования БРА нового поколения больными АГ с имеющейся ГЛЖ для регресса массы миокарда левого желудочка [15].

В исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global End point Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease) изучали эффект телмисартана, рамиприла и их комбинации на частоту сердечно-сосудистых событий и клиническое течение ССЗ у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых событий. Исходная частота ГЛЖ составила 12,7, 13,1 и 12,7% соответственно. За время наблюдения она снизилась во всех трех группах ($p<0,001$). При этом отмечена достоверная тенденция к меньшей частоте ГЛЖ в группах телмисартана и комбинированной терапии по сравнению с группой больных, принимавших только рамиприл [30].

В настоящее время проведено много исследований, доказавших наличие нефропротективного эффекта у БРА. Однако наибольшее внимание привлек к себе телмисартан, так как препарат имеет минимальную почечную экскрецию (менее 2%) [31].

Нефропротективная часть крупномасштабного проекта PROTECTION включала в себя исследования: INNOVATION (INcipient to OvERt: Angiotensin II receptor blocker,

Telmisartan, Investigation On type II diabetic Nephropathy), DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril), VIVALDI (a trial to investigate the efficacy of telmisartan 80 mg versus VALsartan 160 mg in hypertensive type-2 Diabetic patients with overt nephropathy), AMADEO (A trial to compare telMisartan 40 mg titrated to 80 mg versus losArtan 100 mg in hypertensive type-2 DiabEtic patients with Overt nephropathy) и TRENDY (Telmisartan versus Ramipril in renal Endothelial Dysfunction). В этих исследованиях телмисартан доказал свою способность тормозить снижение скорости клубочковой фильтрации и уменьшать микро- и макропротеинурию у пациентов с АГ [32–36].

Исследование INNOVATION продемонстрировало, что телмисартан у больных СД способен предотвращать прогрессирование МАУ в протеинурию [32]. Нормализация МАУ была достигнута у 12,8% пациентов, принимавших 40 мг телмисартана, 21,2% принимавших 80 мг телмисартана и только у 1,2% пациентов из группы плацебо. При этом ренопротективный эффект имел место и у пациентов с исходно нормальным уровнем АД [32]. Данный факт в очередной раз доказывает дополнительные нефропротективные механизмы телмисартана, напрямую не связанные с его гипотензивным эффектом.

В исследовании DETAIL проводилось сравнение способности телмисартана и эналаприла предупреждать развитие диабетической нефропатии у больных мягкой и умеренной АГ и СД типа 2 [33]. Прогрессирование диабетической нефропатии оценивали по прямому измерению скорости клубочковой фильтрации. Период наблюдения за пациентами составил 5 лет. Результаты исследования DETAIL обнаружили выраженный нефропротективный эффект при приеме телмисартана. Частота побочных реакций при приеме телмисартана была значительно ниже по сравнению с эналаприлом [33].

В исследовании VIVALDI изучалась способность телмисартана и валсартана уменьшать протеинурию у больных СД. Эти препараты практически одинаково уменьшали экскрецию белка у обследуемых пациентов, однако в группе валсартана достоверно чаще требовалось добавление к терапии 2-го антигипертензивного препарата из-за недостаточного снижения АД [34].

В исследовании AMADEO телмисартан достоверно эффективнее лозартана предотвращал прогрессирование протеинурии у больных АГ с СД типа 2 [35].

Согласно исследованию TRENDY телмисартан у больных с диабетической нефропатией, как и рамиприл, улучшал функцию почечного эндотелия. Однако только телмисартан достоверно снижал почечное сосудистое сопротивление, улучшал почечный кровоток в покое и достоверно повышал уровень адипонектина – адипоциткина, улучшающего углеводный обмен [36].

В исследовании ESPRIT телмисартан эффективно снижал АД у пациентов с разной степенью хронической почечной недостаточности, при этом переносимость препарата была отличной у всех больных независимо от выраженности нарушений функции почек [37]. После завершения исследования ESPRIT из инструкции по применению телмисартана были удалены предостережения для больных с тяжелыми нарушениями функции почек и указано, что даже лицам, нуждающимся в гемодиализе, не требуется дополнительной коррекции дозы этого препарата [38]. В связи с этим в настоящее время телмисартан является препаратом, который можно назначать больным АГ с тяжелой хронической почечной недостаточностью, требующей программного гемодиализа.

В последние годы произошел значительный пересмотр позиций назначения БРА. Это касается возможности их применения у пациентов высокого риска ССО. Такой пересмотр показаний произошел после того, как были получены результаты крупномасштабного исследования ONTARGET.

В многоцентровом исследовании ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril

Global End point Trial) изучалось влияние телмисартана по сравнению с рамиприлом, а также комбинации этих двух препаратов на прогноз пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. В двойном слепом рандомизированном исследовании в среднем в течение 56 мес 8576 больных получали рамиприл в дозе 10 мг, 8542 больных – телмисартан в дозе 80 мг, 8502 больных – и тот и другой препарат в указанных дозах дополнительно к ранее проводимой терапии [30].

В качестве первичной конечной точки (ПКТ) была выбрана комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсультов и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью. В ходе исследования было установлено, что в группе рамиприла частота ПКТ составила 16,5% (n=1412), а в группе телмисартана – 16,7% (n=1423). Различия между группами оказались недостоверны. Необходимо подчеркнуть, что частота побочных эффектов в группе телмисартана была достоверно ниже. В частности, эпизоды сухого кашля в группе телмисартана составили 1,1%, а в группе рамиприла – 4,2% ($p<0,001$). Аналогичная тенденция получена и в отношении частоты развития ангионевротического отека: 0,1 и 0,3% соответственно ($p<0,01$). В группе комбинированной терапии при одинаковой частоте развития ССО по сравнению с группой рамиприла была хуже переносимость: повышенный риск развития гипотензивных проявлений (4,8% vs 1,7%; $p<0,001$), синкопальных состояний (0,3% vs 0,2%; $p=0,03$) и почечной дисфункции (13,5% vs 10,2%; $p<0,001$).

Один из основных результатов исследования заключается в том, что сочетанное применение ИАПФ и БРА не приводит к усилению эффектов, более того, способствует развитию нежелательных явлений. Наряду с этим был сделан вывод, что при сопоставимой эффективности в отношении профилактики осложнений у больных с очень высоким риском их развития телмисартан имеет лучшую переносимость по сравнению с рамиприлом [30].

Другое исследование – TRANSCEND – было посвящено изучению эффективности телмисартана у больных с ССЗ или СД с органичными поражениями, характеризовавшихся непереносимостью ИАПФ [15]. В исследование были включены 5926 больных, которые были рандомизированы на 2 группы: телмисартана 80 мг (n=2954) и плацебо (n=2972). ПКТ в исследовании была сумма смертей от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсультов и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Средняя продолжительность исследования составила 56 мес. На фоне терапии телмисартаном АД было ниже по сравнению с плацебо (в среднем на 4,0/2,2 мм рт. ст.). В группе телмисартана было отмечено 465 (15,7%) событий ПКТ в сравнении с 504 (17,0%) событиями в группе плацебо ($p=0,216$). Однако вторичная конечная точка – сумма смертей от сердечно-сосудистых причин, ИМ и инсультов – оказалась достоверно ниже в группе телмисартана по сравнению с плацебо: 384 (13,0%) vs 440 (14,8%); $p=0,048$. Пациенты, принимающие телмисартан, достоверно реже на 15% госпитализировались по сердечно-сосудистым причинам ($p=0,028$). И наконец, телмисартан продемонстрировал хорошую толерантность у больных с непереносимостью ИАПФ [15].

По результатам исследований ONTARGET и TRANSCEND было одобрено применение телмисартана для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных старше 55 лет с высоким риском ССЗ.

За последние годы стратегия лечения высокого АД претерпела принципиальные изменения. Современные антигипертензивные препараты должны в первую очередь снижать риск ССО и смерти от них, эффективно контролировать АД и улучшать состояние органов-мишеней. Будущее класса БРА неразрывно связано с развитием бифункциональных лекарственных средств, имеющих 2 (и более?) механизма действия и влияющих на несколько терапевтических мишеней, что повышает эффективность их назначения пациентам с ССЗ.

Телмисартан, как все БРА нового поколения, обладает двумя механизмами действия, и лечение телмисартаном у пациентов с АГ позволяет эффективно контролировать АД с достижением его целевого уровня, обеспечивает органопroteкцию на разных этапах сердечно-сосудистого континуума, снижает риск развития ССЗ и смерти от них. Наличие дополнительных свойств и плейотропной активности препарата определяет широкий спектр его применения в кардиологии.

Литература

1. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121 (4 Pt 1): 1244–63.
2. Victor J Dzau, Elliott M Antman, Henry R Black et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114 (25): 2850–70.
3. ESH–ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007; 25: 1105–87.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–25.
5. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637–45.
6. Мунгер МА. Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина и кардиоваскулярная протекция. Современная доказательная база и перспективы развития. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (7): 93–104.
7. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? Системные гипертензии. 2010; 4: 5–9.
8. Yusuf S, Teo K, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
9. Maillard M, Wurzner G, Nussberger J et al. Comparative angiotensin II receptor blockade in healthy volunteers: the importance of dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 68–76.
10. Elliott W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
11. Gress T, Nieto F, Sbarbar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000; 342: 905–12.
12. Kjeldsen S, Naditch-Brule L, Perlino 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.
13. Shargorodsky M, Hass E, Boaz M et al. High dose treatment with angiotensin II receptor blocker in patients with hypertension: differential effect of tissue protection versus blood pressure lowering. *Atherosclerosis* 2008; 197: 303–10.
14. Tham DM, Yi-Xin Wang, Rutledge JC. Modulation of Vascular Inflammation by PPARs. *Drug News Perspect* 2003; 16 (2): 109.
15. The TRANSCEND investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.
16. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637–45.
17. Brunner HR. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (Suppl. 2): S13–6.
18. Kakuta H et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25: 41–6.
19. Wiene W et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, BIBR 277. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 245–52.
20. Benndorf R, Appel D, Maas R et al. Telmisartan improves endothelial function in patient with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 367–71.
21. Tomiyama H, Yamatada J, Koji Y et al. Effect of telmisartan on forearm postischemic hyperemia and serum asymmetric dimethylarginine levels. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1305–11.
22. Takai S, Kirimura K et al. Significance of angiotensin II receptor blocker lipophilicities and their protective effects against vascular remodeling. *Hypertens Res* 2005; 28: 593–600.
23. Williams B, Gosse P, Lowe L. PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens* 2006; 24: 193–200.
24. Lacourciere Y, Neutel JM, Davidai G, Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2006; 19: 104–12.
25. Gosse P, Neutel JM, Schumacher H et al. The effect of telmisartan and ramipril on early morning blood pressure surge: a pooled analysis of two randomized clinical trials. *Blood Press Monit* 2007; 12: 141–7.

26. Williams B, Lacourciere Y, Schumacher H et al. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. *J Hum Hypertens* 2009; 23 (9): 610–9.

27. Sharma AM, Davidson JA, Gavin JR III, De Sousa NJ. Comparison of the antihypertensive efficacy of telmisartan/hydrochlorothiazide vs valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk overweight/obese patients with hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46: 898–9.

28. Ragot S, Ezzaber A, Meunier A et al. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (12): 865–73.

29. Lacourciere I. The incidence of cough: a comparison of lisinopril, placebo and telmisartan, a novel angiotensin II antagonist. *Telmisartan Cough Study Group. Int J Clin Pract* 1999; 53: 99–103.

30. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.

31. Song JC, White CM. Olmesartan medoxomil (CS-866). An angiotensin II receptor blocker for treatment of hypertension. *Formulary* 2001; 36: 487–99.

32. Makino H, Haneda M, Babazono T et al. The telmisartan renoprotective study from incipient nephropathy to overt nephropathy – rationale, study design, treatment plan and baseline characteristics of the incipient to overt: angiotensin II receptor blocker, telmisartan, investigation on type 2 diabetic nephropathy (INNOVATION) Study. *J Int Med Res* 2005; 33: 677–86.

33. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Diabetics exposed to telmisartan and enalapril study group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351 (19): 1952–61.

34. Galle J, Schwedhelm E, Pimmetti S et al. VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (10): 3174–83.

35. Bichu P, Nistala R, Khan A et al. Angiotensin receptor blockers for the reduction of proteinuria in diabetic patients with overt nephropathy: results from the AMADEO study. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 129–40.

36. Schmieder RE, Delles C, Mimran A et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1351–6.

37. Sharma AM, Hollander A, Koster J; on behalf of the Efficacy and Safety in Patients with Renal Impairment treated with Telmisartan (ESPRIT) Study Group. Telmisartan in patients with mild/moderate hypertension and chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2005; 63 (4): 250–7.

38. Рацова ЛГ, Чазова ИЕ. Влияние антигипертензивной терапии микардисом плюс на функцию почек (клинический пример). *Системные гипертензии*. 2010; 2: 66–70.

Синдром обструктивного апноэ сна и дисфункция эндотелия

П.В.Галицин, А.В.Аксенова, Е.М.Елфимова, Г.Р.Ишанходжаева, Т.В.Балахонова, А.Ю.Литвин, И.Е.Чазова
 Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва

Резюме

Статья посвящена вопросам взаимосвязи синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и сердечно-сосудистых заболеваний. Более подробно описан вопрос взаимодействия дисфункции эндотелия (ДЭ) и СОАС. Обсуждены современные представления о механизмах развития артериальной гипертензии при СОАС. Приводятся как доказательные данные, так и мнения экспертов. Рассмотрены вопросы влияния постоянного положительного давления в дыхательных путях на ДЭ.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия.

Obstructive sleep apnea syndrome and endothelial dysfunction

P.V.Galitsin, A.V.Aksenova, E.M.Elfiyova, G.R.Ishankhodzhaeva, T.V.Balakhonova, A.Yu. Litvin, I.Ye.Chazova

Summary

This article is focused on the question of interaction between obstructive sleep apnea syndrome (OSA) and cardiovascular disease. Causal relationship between endothelial dysfunction and OSA is covered in details. Discussion of the current mechanisms of the development and progression of arterial hypertension in patients with OSA is presented. Evidence-based data as well with the expert opinions are cited. Questions of the affect of the CPAP-therapy on endothelial dysfunction are addressed.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction, arterial hypertension

Сведения об авторах

Галицин Павел Васильевич – мл. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: pgalicn@yandex.ru
 Аксенова Анна Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК
 Елфимова Евгения Михайловна – аспирант отд. гипертензии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК
 Ишанходжаева Гульбахор Рахматуллаевна – докторант, канд. мед. наук, отд. гипертензии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК
 Балахонова Татьяна Валентиновна – д-р. мед. наук, проф., рук. лаб. ультразвуковых методов исследования сосудов отд. новых методов диагностики ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК
 Литвин Александр Юрьевич – д-р. мед. наук, рук. лаб. апноэ сна ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК
 Чазова Ирина Евгеньевна – проф., чл.-кор. РАМН, рук. отд. гипертензии, дир. ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК

Впервые определение синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) было дано С. Guilleminault и соавт.: СОАС – состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментации сна и избыточной дневной сонливости. Диагноз СОАС должен быть установлен, если эпизоды апноэ длятся не менее 10 с и возникают не реже 5 раз в час.

В последующем клинические проявления, характеризующие СОАС, постоянно развивались, однако однозначного согласия в определении, критериях и методологии не было. В 1997 г. для согласования критериев СОАС группа исследователей, определенная Американской ассоциацией медицины сна (American Academy of Sleep Medicine – AASM), встретилась в г. Чикаго. Эти критерии известные как Чикагские были приняты исследователями во всем мире. Обновленное руководство AASM, выпущенное в 2007 г., охватывающее стадии сна, пробуждения и

дыхательные события, стало новым требованием для аккредитации лабораторий сна в США, однако Чикагские критерии находятся все еще в широком использовании на международном уровне (табл. 1).

Между двумя критериями определения имеются существенные отличия, но наиболее значимые из них те, что обновленные правила включают два определения гипопноэ:

- уменьшение амплитуды дыхательного потока с температурного датчика на 30% и более от базового, которое длится не менее 10 с и сопровождается 4% десатурацией; или
- уменьшение амплитуды дыхательного потока на 50% и более от базового, которое сопровождается 3% десатурацией или заканчивается пробуждением.

Выделяют следующие этиологические факторы развития СОАС:

- 1) пол (мужчины болеют чаще женщин в соотношении 2–6: 1 [1];
- 2) возраст (с возрастом частота заболеваемости пропорционально увеличивается);

3) ожирение (особенно увеличение толщины жировых масс шеи (1,13–4,304); наличие абдоминального ожирения; отношение объема талии (ОТ) к объему бедер (ОБ) более 0,95 у мужчин и ОТ/ОБ > 0,8 у женщин [2]). Оно является одним из самых важных модифицируемых факторов риска (изменение индекса массы тела (ИМТ) на единицу увеличивает риск СОАС в 4 раза [3]), поэтому терапия СОАС в первую очередь направлена на снижение веса;

4) период постменопаузы [4];

5) курение и употребление алкоголя [5, 6];

6) принадлежность к негроидной расе (за счет черепно-лицевой структуры);

7) аномалии развития верхней и нижней челюстей, избыточное разрастание лимфоидной ткани в области шеи, включая аденонозилярную гипертрофию [7];

8) генетическая предрасположенность (возможно наличие дефектов в хромосомах 2p, 8p, 19p). Причем для 8p показана корреляция с индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) [8];

9) прием седативных или снотворных препаратов (бензодиазепины);

10) неврологические заболевания: инсульты, боковой амиотрофический склероз, миотоническая дистрофия, миопатия, полинейропатия, синдром Гийена–Барре, болезнь Альцгеймера, паркинсонизм, оливо-понтocereбральная дегенерация, синингомелия и т.д. [9];

11) эндокринная патология: акромегалия (риск ассоциирован с увеличением размеров верхней челюсти и языка) [10] и гипотиреоз (риск ассоциирован с микседематозным отеком стенок глотки, степенью тиреоидной миопатии и нарушения гипоксического хеморецепторного ответа) [9, 11, 12];

12) сахарный диабет типа 1 и 2 (развитие СОАС ассоциировано с ожирением и наличием автономной нейропатии).

Несмотря на высокий интерес к проблеме СОАС и его влияние на факторы сердечно-сосудистого риска, до вполне долго не существовало объединенных данных о распространенности данной нозологии среди населения. За последние 20 лет во многих странах мира проведены крупные эпидемиологические исследования, в которых методологическая техника работ дополнялась проведением полисомнографического исследования. Данные основанные на крупных популяционных исследованиях объединены в работе Naresh Punjabi и представлены в табл. 2.

СОАС интересен ввиду недостаточной изученности причин и механизмов его становления и прогрессирования, сочетается с множеством сердечно-сосудистых заболеваний: атеросклеротическим повреждением артерий, артериальной гипертензией (АГ), цереброваскулярными заболеваниями (инсультами, когнитивными расстройствами), нарушениями сердечного ритма, дисфункцией желудочков (отеком легких, сердечной недостаточностью) и легочной гипертензией [13–15]. В свою очередь СОАС рассматривается как фактор риска развития АГ, инфаркта миокарда и инсульта [16].

Пациенты с СОАС патогенетически представляют собой отягощенный респираторными нарушениями вариант метаболического синдрома: комбинации АГ, абдоминального ожирения и инсулинорезистентности. Таким образом, респираторно-метаболический синдром или метаболический синдром Z представляет собой комбинацию, в разной степени выраженных, факторов риска атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии.

По данным некоторых авторов ИАГ четко коррелирует с ИМТ, соотношением ОТ к ОБ, АГ и сахарным диабетом в общей популяции лиц с СОАС, а у лиц возрастной группы < 65 лет, отмечена тенденция к корреляции с низкими

Таблица. 1. Чикагские критерии

	Чикагские критерии	Критерии AASM 2007
Диагностические критерии СОАС	<p>А.: Должны содержать А или Б, плюс В</p> <ul style="list-style-type: none"> повышенная дневная сонливость <p>Б.: Два и более из следующих</p> <ul style="list-style-type: none"> ощущение удушья или затрудненного дыхания во время сна пробуждение во время сна неосвежающий сон выраженная дневная усталость <p>В.: ИАГ 5 или более</p>	нет
Определение событий	<p>Должны содержать А или Б, или В плюс Г</p> <p>А.: Апноэ</p> <ul style="list-style-type: none"> уменьшение амплитуды потока более 50% <p>Б.: Гипопноэ</p> <ul style="list-style-type: none"> уменьшение амплитуды потока менее 50%, сопровождающееся десатурацией > 3% или пробуждением <p>В.: Дыхательное усилие, связанное с пробуждением (RERA – Respiratory effort-related arousal):</p> <ul style="list-style-type: none"> все более и более увеличение отрицательного давления в пищеводе, приведшее к внезапному увеличению давления и пробуждению <p>Г.: Десатурация 10 с и более.</p>	<p>Должны содержать А или Б, или В плюс Г</p> <p>А. Апноэ</p> <ul style="list-style-type: none"> уменьшение амплитуды потока более 90% <p>Б. Гипопноэ</p> <ul style="list-style-type: none"> рекомендованное – уменьшение амплитуды дыхательного потока на 30% и более от базового, сопровождающейся 4% десатурацией альтернативное – уменьшение амплитуды дыхательного потока на 50% и более от базового, сопровождающейся 3% десатурацией или закончившейся пробуждением <p>В. Дыхательное усилие, связанное с пробуждением</p> <ul style="list-style-type: none"> все более и более увеличение отрицательного давления в пищеводе, законченное внезапным увеличением давления и пробуждением <p>Г.: Десатурация 10 с и более</p>
Технические аспекты	<p>Пневмотахометр – золотой стандарт в измерении воздушного потока. При его отсутствии должно быть два независимых способа измерения дыхания: самая высокая рекомендация для датчика носового дыхания и дыхательных усилий с грудной и брюшной стенок. Дыхательное усилие, связанное с пробуждением (RERA) должно быть идентифицировано измерением давления в пищеводе</p>	<p>Идентификация апноэ – тепловым датчиком; идентификация гипопноэ – назальным датчиком давления. Идентификация RERA – измерением давления в пищеводе, но регистрация данных с датчика носового дыхания и дыхательных усилий с грудной и брюшной стенок также являются альтернативными методами</p>
Тяжесть	<p>Степень тяжести определяется по наличию А или Б</p> <p>А.: Дневная сонливость</p> <ul style="list-style-type: none"> легкая (возникающая при действии, требующего небольшого внимания) средняя (возникающая при действии, требующего умеренного внимания) тяжелая (возникающая при действии, требующего высокого внимания) <p>Б.: По данным ночного мониторинга</p> <ul style="list-style-type: none"> легкая – ИАГ 5–14 средняя – ИАГ – 15–29 тяжелая ИАГ – 30 и более 	нет

значениями липопротеидов высокой плотности и высоким уровнем триглицеридов. Хотя, по данным M.Pr и соавт. ассоциация между СОАС и метаболическим синдромом в большей степени определяется наличием ожирения, ИАГ является независимым от ИМТ предиктором инсулинорезистентности.

По данным крупных эпидемиологических исследований именно взаимосвязь АГ и СОАС демонстрирует независимость от других факторов, при доказанном высоком риске инсульта, внезапной смерти и ишемической болезни сердца. В этих исследованиях использовался разный дизайн, но во всех сопоставлялись такие важные факторы как ожирение, возраст и пол. Однородность результатов показала, что СОАС может рассматриваться как одна из причин симптоматической гипертонии. Так при изучении результатов Wisconsin Sleep Cohort Study (WSCS) в группе четырехлетнего наблюдения за 709 участниками исследования отмечена статистически достоверная связь между СОАС и АГ, которая была независима от таких сопутствующих факторов, как исходный уровень артериального давления (АД), ИМТ, окружность талии и бедер, возраст, пол, употребление алкоголя, курение. Отношение шансов для развития АГ в группе наблюдения с ИАГ 0,1–4,9 составило 1,42 (95% доверительный интервал – ДИ 1,13–1,78), 2,03 (95% ДИ 1,29–3,17) с ИАГ 5,0–14,9 и 2,89 (95% ДИ 1,46–5,64) с ИАГ 15 и более эпизодов в час. Полученные в исследовании данные позволили авторам рассматривать СОАС как фактор риска для развития гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции и как самостоятельную причину развития АГ [17].

Высокая распространенность нарушений дыхания во время сна у лиц с эссенциальной гипертонией по данным разных авторов составляет от 22 до 48%, в свою очередь частота гипертонии у пациентов с апноэ во время сна достигает 50% [18]. По данным других авторов, АГ встречается у 70–90% лиц с СОАС, а в свою очередь, СОАС был обнаружен у 30–35% больных эссенциальной гипертонией. Кроме того, распространенность СОАС относительно высока и в других группах пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией: у 20% лиц с инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца, инсультом, психоневрологическими нарушениями; у 13% лиц с застойной сердечной недостаточностью, желудочковыми аритмиями [19–23]. По данным разных исследований СОАС является независимым фактором риска АГ в дневное время. Исследование P.Lavie и соавт. сообщает о линейной корреляции между АД и степенью СОАС: каждый дополнительный эпизод апноэ в час увеличивает риск гипертонии на 1%.

Впервые связь между СОАС и АГ описывалась в 1972 г. G.Cossagna и соавт. [24, 25]. В многоцентровом исследовании Sleep Heart Health Study (SHHS) по данным наблюдения более 6 тыс. пациентов среднего и пожилого возраста представлена статистически значимая корреляция между нарушениями дыхания во сне и АГ, частично объясняемая показателем ИМТ. Статистическая достоверность ($p=0,005$) сохранялась и при сравнении отношения шансов для АГ между группами пациентов с тяжелой степенью СОАС (ИАГ >30) и без нарушений дыхания во сне (ИАГ <1,5) составило 1,37 (95% ДИ 1,03–1,83), независимо от демографических и антропометрических переменных, включая ИМТ, окружность шеи, отношение талии к бедрам и употребление алкоголя и курение [26].

Большинство авторов указывает на симптоматический характер АГ у пациентов с СОАС. Исследования E.Brooks и C.O'Donnell показали, что СОАС можно рассматривать как возможную причину АГ [27, 28]. Обсуждается терапевтический эффект лечения СОАС и нормализации показателей АД у лиц с мягкой и умеренной АГ, что также демонстрирует вклад апноэ в развитие гипертонии [29]. Так при ретроспективном анализе 180 клинических испытаний (с 1995 по 2002 г.) у пациентов с СОАС и АГ проводилась оценка долгосрочного применения CPAP (англ. Continuous Positive Airway Pressure – терапия постоянным поло-

жительным давлением) на протяжении 12,1±22,4 мес, показавшая достоверное ($p<0,001$) снижение как систолического, так и диастолического АД до значений, существенно снижающих сердечно-сосудистый риск [30].

Этиологические теории, связывающие СОАС с гипертонией, ИБС, и застойной сердечной недостаточностью рассматривают:

- повышение симпатической активности и десатурации [19, 31–33];
- нарушение эндотелийзависимой вазодилатации [34–36];
- увеличение периферического сосудистого сопротивления [37, 38];
- повышение отрицательного внутригрудного давления, и понижение чувствительности хеморецепторов к углекислому газу [21] (рис. 1).

При анализе сердечно-сосудистых нарушений у больных с СОАС отмечаются выраженные гемодинамические нарушения увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечного выброса и АД во время сна. Существенный вклад в нарушения гемодинамики вносят отрицательное внутригрудное давление (ниже 75 мм рт. ст.), гипоксия (>3% десатурация) и пробуждения, связанные с событиями апноэ и гипопноэ.

Подъем АД у пациентов с СОАС происходит в пределах 5–7 с после эпизода апноэ, совпадая с активацией коры головного мозга, пиком вентиляции и снижением насыщения артериальной крови кислородом. В исходе эпизода апноэ гипервентиляция индуцирует повышение венозного возврата и повышение периферической вазоконстрикции. За периодом гипервентиляции с характерным для него нарастанием отрицательного давления в грудной клетке, и усилением венозного притока, происходит растяжение правого предсердия, повышение активности предсердного натрийуретического гормона и, в конечном счете, ночного диуреза (J.Shepard, 1992).

Наличие периодических активаций и/или пробуждений, возникающих при уменьшении напряжения кислорода в крови и увеличении напряжения углекислого газа (CO₂), само по себе приводит к транзиторному увеличению системного АД, возникающему в конце эпизода обструкции. Следует отметить, что транзиторная гиперкапния во время эпизода апноэ – практически единственный фактор, вызывающий уменьшение мозгового кровотока. Возникающая фрагментация сна (дефицит глубоких фаз сна) вызывает избыточную дневную сонливость и, при прогрессировании заболевания, хроническую депривацию сна, ведущую к гиперпродукции провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли, развитию и поддержанию инсулинорезистентности и нарушению толерантности к глюкозе, нарушению суточного профиля секреции кортизола, мелатонина, соматотропина, тиреотропина и другим метаболическим нарушениям. Однако степень фрагментации сна не коррелирует с уровнем развития сердечно-сосудистых осложнений.

У пациентов с СОАС функциональные и лабораторные исследования могут выявлять системную и легочную гипертонию [39, 40] увеличение нагрузки на левый желудочек [41], снижение фибринолитической активности [42], и нарушение вентиляции [43, 44].

Изучая вклад СОАС в развитие дневной гипертонии, многие авторы указывают на повышение активности симпатической нервной системы (СНС) во время сна с последующим повышением концентрации катехоламинов плазмы, наряду с пониженной чувствительностью барорецепторов сосудистой стенки к изменениям АД, как возможный механизм возникновения АГ при СОАС [21, 45–49]. Рабочая группа Narkiewicz и соавт. показала, что дисфункция вегетативной нервной системы у лиц с СОАС – результат повышения активности СНС и снижения барорецепторной чувствительности по причине гиперкапнии, гипоксии и апноэ, независимо от влияния фактора ожирения (рис. 1) [33].

Таблица 2. Данные полисомнографического исследования

Страна	Автор	Число человек	Раса	Диагностический метод	Распространенность, %	
					муж	жен
США	Young и соавт. [7]	602	Европейцы	полисомнография	4,0	2,0
	Bixler и соавт. [9]	1,741	Европейцы	полисомнография	3,9	1,2
Австралия	Bearpark и соавт. [10]	485	Европейцы	Mesam IV (портативная система мониторинга сна)	3,1	–
Индия	Udwadia и соавт. [15]	250	Европейцы	полисомнография	7,5	4,5
Китай	M.Ip и соавт. [12]	258	Китайцы	полисомнография	4,1	–
	M.Ip и соавт. [13]		Китайцы	полисомнография	–	2,1
Корея	Kim и соавт. [14]	457	Корейцы	полисомнография	4,5	2,3

В результате гипоксии и гиперкапнии возникает локальный ацидоз сосудистой стенки с высвобождением таких вазоактивных веществ, как простагландин, тромбосан, эндотелин и аденозин-вазопрессин (J.Carlson, 1996; B.Phillips, 1999; M.Kato, 2000; F.Grimpen, 2000; G.Carpagnano, 2002, 2003; M.Ip, 2004; M.Faulx, 2004; Y.Ohike, 2005). Все эти факторы увеличивают постнагрузку на левый желудочек, что может вести к его гипертрофии. Определение независимой патогенетической роли СОАС при гипертрофии левого желудочка затруднено в связи с многофакторным влиянием разных механизмов на структуру миокарда, таких как АГ, ожирение, перемежающаяся гипоксия и механические изменения дыхательной системы, связанные с апноэ. Тем не менее многие специалисты по СОАС приходят к единому мнению, что пациенты с умеренным и тяжелым СОАС чаще имеют гипертрофию миокарда левого желудочка и диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка, которые уменьшаются на фоне CPAP-терапии.

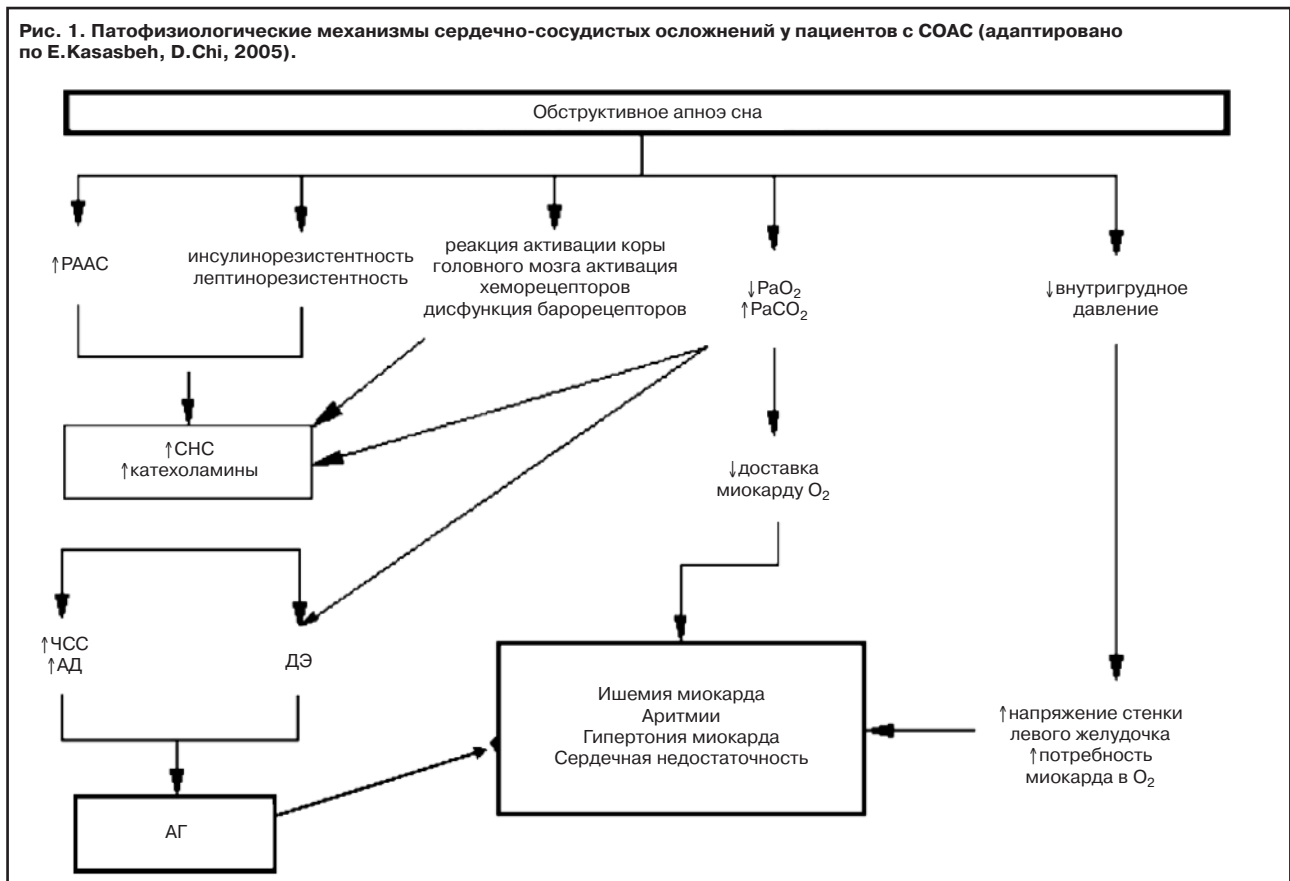
В развитие сосудистых нарушений и прежде всего гипертонии по мнению многих исследователей кроме дисфункции системы автономного контроля могут быть также вовлечены эндотелийзависимые системы регуляции сосудистого тонуса [50], в особенности дисфункция системы релаксации сосудистой стенки на основе эндотелийпродуцируемой окиси азота (NO).

Представления об эндотелии, как о статическом монослое клеток, являющемся полупроницаемым барьером между кровотоком и тканями, в настоящее время существенно изменились: эндотелий рассматривается как метаболически активная структура в поддержании баланса между клеточной адгезией, миграцией, клеточной пролиферацией, тромбозом и фибринолизом [51, 52] (табл. 3, 4) и, следовательно, в обеспечении процессов гомеостаза, гемостаза и воспаления, и является плацдармом для реализации наиболее ранних звеньев патогенеза, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний.

В целом нарушение функции эндотелия представляет ослабление вазомоторного ответа на вазоактивные стимулы и является независимым маркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Нельзя исключить, что общность патогенетических механизмов, наиболее значимым из которых многие исследователи рассматривают ДЭ, лежит в основе тесной ассоциации АГ и СОАС. ДЭ в патогенетическом континууме сердечно-сосудистых нарушений изучена достаточно широко. При СОАС в генезе ДЭ, наряду с традиционными факторами, особое значение придается интермиттирующей гипоксии (рис. 2). Повторяющиеся эпизоды гипоксии приводят к формированию свободных радикалов и активных соединений кислорода, которые, взаимодей-

Рис. 1. Патофизиологические механизмы сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СОАС (адаптировано по E.Kasasbeh, D.Chi, 2005).



ствуя с NO – основным вазодилататором, приводят к образованию пероксида азота и таким образом, инактивация NO приводит к снижению вазодилатации. Также гипоксия, увеличивая концентрацию перекисных соединений кислорода, повышает производство фактора транскрипции и молекул адгезии (как межклеточных, так и внутрисосудистых), что способствует прогрессированию ДЭ и развитию атеросклероза.

По данным оценки функции эндотелия по параметрам эндотелийзависимой вазодилатации (изменением диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией) в исследовании FNieto и соавт. (2000 г.) установлена ассоциация между СОАС и ДЭ [26]. Значения потокзависимой вазодилатации (ПЗВД) в этом исследовании значимо отличались между группами с СОАС и контрольной группой, и наблюдалось значимое улучшение показателей после терапии СОАС. При этом авторы отмечают первостепенное значение ДЭ среди других факторов в генезе сосудистой дисфункции.

Анализируя данные исследования Sleep Heart Health/Cardiovascular Health Study в возрастной группе старше 68 лет, численностью 1037 человек отмечены статистически значимые корреляции между тяжестью СОАС, оцененной по ИАГ и индексу гипоксемии, и процентом прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. И хотя данные корреляции ослаблились после подстройки к другим факторам риска, статистическая достоверность ($p < 0,01$) сохранялась при учете значений ИМТ [53]. По данным некоторых авторов отмечено, что у пациентов женского пола наблюдается более значимое нарушение функции эндотелия.

В то же время группа исследователей V.Imadojemu и соавт. предполагает, что снижение потокзависимой вазодилатации обусловлено не только ДЭ, но и другими па-

тофизиологическими механизмами, такими как повышение активности СНС [54]. С этой группой согласны и Daniel K. Ng и Ka-Li Kwok, 2004, которые провели собственное исследование у пациентов детского возраста с «первичным» храпом, т.е. с определением менее одного эпизода апноэ/гипопноэ за 1 ч. На основании скорости пульсовой волны оценивалась артериальная эластичность. По данным многофакторного регрессионного анализа первичный храп определен как единственно значимый фактор для повышенной скорости пульсовой волны, а, следовательно, и снижения сосудистой эластичности. Для АД были обозначены такие значимые факторы как: возраст, ИМТ, храп. Авторы предположили, что сосудистая дисфункция связана со множеством механизмов нарушений дыхания во время сна, разворачивающихся в системе от первичного храпа до СОАС [55].

Снижение уровня NO у лиц с СОАС отмечается по данным R.Schulz и соавт., M.Ip, B.Lam и соавт. [56, 57]. Применение СРАР-терапии показало увеличение уровня циркулирующего NO в исследовании. Авторы предполагают непосредственное участие ДЭ и нарушения синтеза NO в развитии СОАС-связанной гипертензии, а снижение уровня АД с улучшением эндотелиальной функции [57]. При наблюдении M.Kato и соавт. небольшой группы пациентов с СОАС без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний периферическая вазодилатация изучалась в пробе с реактивной гиперемией, по результатам которой отмечены значимо более низкие значения ПЗВД по сравнению с контрольной группой ($p < 0,007$), в ответ на введение ацетилхолина и практически сопоставимые значения при пробе с натрия нитропруссидом (экзогенный донор NO) и верапамилом [58].

У пациентов с СОАС выявлено и повышение концентрации эндогенных вазоактивных субстанций (эндотели-

Таблица 3. Функции эндотелия

- поддержание сосудистого тонуса (вазодилаторы/вазоконстрикторы)
- регуляция роста сосудистых клеток/анатомического строения сосудов (промоутеры/ингибиторы факторов пролиферации)
- регуляция тромботических и фибринолитических свойств (про-/антиагреганты, синтез и ингибирование факторов фибринолиза)
- опосредование воспалительных и иммунных механизмов (в том числе регуляция адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, выработка про-/противовоспалительных факторов, моделирование окисления липидов, регуляция сосудистой проницаемости)

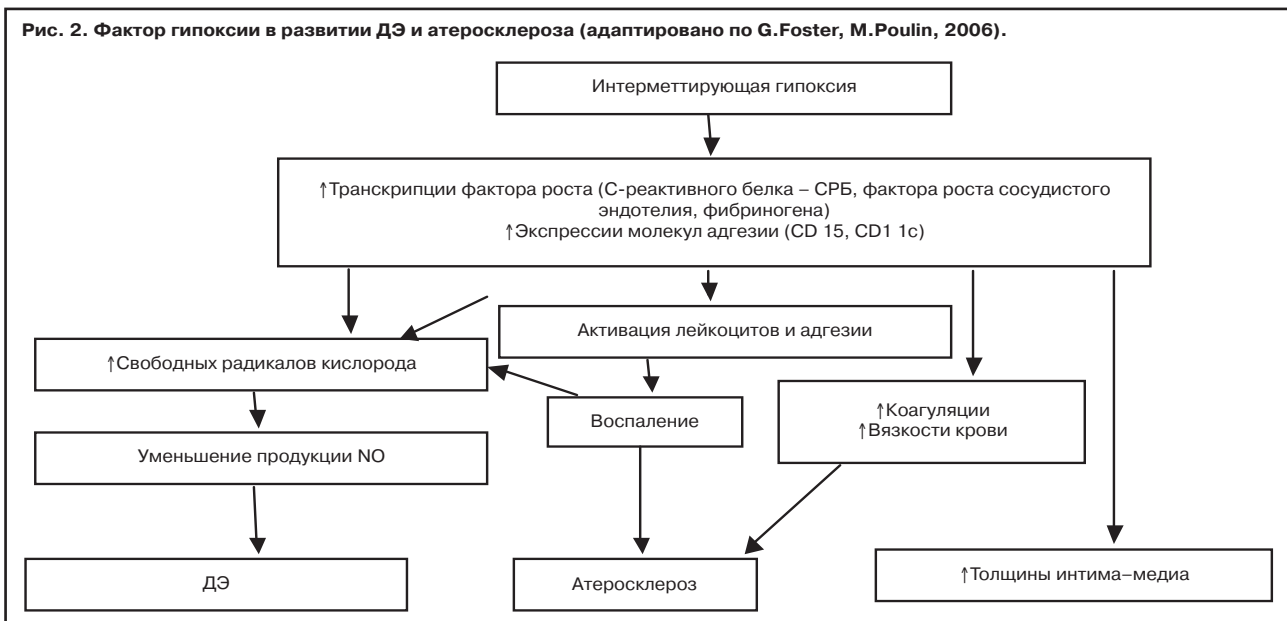
Таблица 4. Вазоактивные вещества, выделяемые эндотелием (по С.Реріне, 1997)

Вещества, расслабляющие гладкомышечные клетки сосудов

- эндотелийпродуцируемый гиперполяризующий фактор (EDHF)
- простаглицлин, брадикинин, ацетилхолин, серотонин, гистамин, субстанция P, натрийуретический пептид типа C, адреномедулин
- эндотелийпродуцируемый расслабляющий фактор (EDRF).

Вазоконстрикторные вещества, выделяемым эндотелием

- эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A₂, арахидоновая кислота, простаглицлин H₂ и G₂, тромбин, супероксид анион (O₂⁻) и др.



на), вызывающих вазоконстрикцию, что также подтверждает ДЭ, т.е. дисбаланс эндотелиального синтеза вазодилаторов и вазоконстрикторов. Повышение синтеза эндотелина, по-видимому, в ответ на гипоксемию вносит немаловажный вклад в длительную вазоконстрикцию. Приблизительно после 4 ч нарушения дыхания во время сна отмечено повышение уровня эндотелина и повышение АД [59]. Применение CPAP-терапии значительно снижает и уровень эндотелина и показатели АД в течение нескольких часов.

По данным других авторов, у пациентов с СОАС отмечено повышение уровней и иммуновоспалительных маркеров эндотелиальной функции: CRP, сывороточного амилоида и др., что патофизиологически может быть связано с нарушениями дыхания во сне и гипоксемией [60, 61]. По данным M.Shamsuzzaman и соавт. повышение значений CRP у пациентов с СОАС по сравнению с группой контроля указывает на системную воспалительную реакцию и вносит вклад в развитие ДЭ и атеросклероза. Кроме того, некоторые авторы предоставляют данные, свидетельствующие о роли оксидативного стресса в развитии СОАС, и демонстрируют повышение уровня растворимых молекул адгезии [62]. Предположительно, воспалительные механизмы играют немаловажную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии [63] и являются значимыми медиаторами в развитии ДЭ у больных с СОАС.

ДЭ у пациентов с СОАС носит многофакторный характер. Гипоксия, гиперкапния, с последующей активацией СНС и подъемами АД, сопровождающие обструктивное апноэ, могут служить мощными стимулами для выделения вазоактивных медиаторов, ухудшающих функцию эндотелия. По данным исследователей пациенты с изолированным СОАС без сопутствующих сердечно-сосудистых нарушений также имеют нарушение эндотелиальной функции, сопоставимое с изменениями при АГ, гиперлипидемии, диабете, курении и ожирении [58]. Многие авторы подчеркивают независимое от ожирения развитие ДЭ у пациентов с СОАС [64].

В то время как коморбидные с СОАС состояния могут привести к ДЭ, сам СОАС может рассматриваться и как независимый фактор развития нарушенной функции эндотелия, и как следствие АГ. А значит, существует возможность терапевтического воздействия на важный патогенетический механизм развития сердечно-сосудистых осложнений – ДЭ путем коррекции нарушений дыхания во время сна с помощью CPAP. Однако по некоторым данным (на небольшой выборке пациентов с тяжелой и умеренной степенью СОАС) эффективность CPAP-терапии напрямую может быть связана с длительностью ее воздействия [65].

Наряду с нарушением окислительных процессов, приводящих к снижению продукции и активности NO в условиях СОАС, вторым, наиболее значащим, механизмом в развитии сосудистой дисфункции, рассматривается развитие воспалительного процесса в сосудистой стенке. При СОАС отмечено повышение основных маркеров субклинического воспаления, включая интерлейкин-6, CRP, фактор некроза опухоли и другие цитокины. Повышение активации гранулоцитов, CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, повышение их взаимодействия с эндотелием, повышение уровня молекул адгезии способствует развитию атерогенеза.

Развитие системного субклинического воспалительного процесса играет важную роль во всех стадиях атеросклеротического процесса, в том числе и в его инициации. И хотя в условиях СОАС трудно говорить о независимой ассоциации с учетом многофакторности процесса воспаления, по данным ряда исследований, показана корреляция уровня CRP (доказанного маркера риска коронарных событий) и интерлейкина-6 со степенью тяжести СОАС. Кроме того по сообщениям исследователей на фоне CPAP-терапии отмечено снижение значений CRP. Подобные результаты показаны и для фактора некроза опухоли α, уровень которого также коррелирует с сердечно-

сосудистым риском. Нельзя недооценивать и вклад фактора гипоксии в развитие и поддержание системного субклинического воспаления, что нашло подтверждение при изучении моделей интермиттирующей гипоксии в эксперименте на животных.

Таким образом, можно говорить о неоднозначности существующих данных, подчеркивающих многофакторность развития ДЭ у пациентов с СОАС и АГ, что подчеркивает тесные взаимодействия между данными нозологиями и определяет ДЭ как одну из прикладных точек терапевтического воздействия.

Литература

1. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002; 360: 237–45.
2. Bray GA. Pathophysiology of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 488–94.
3. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–5.
4. Young T. Menopause, hormone replacement therapy, and sleep-disordered breathing: are we ready for the heat. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 597–8.
5. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46: 85–90.
6. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2219–24.
7. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22 (5): 667–89.
8. Palmer LJ, Buxbaum SG, Larkin EK et al. A Whole Genome Scan for Obstructive Sleep Apnea and Obesity in African-American Families. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169 (12): 1314–21.
9. Белін А.М., Елизуріауілі Т.С., Полужэтов М.Г. Синдром апноэ во сне. М.: Эйдос-Медиа, 2002.
10. Hart T, Radow S, Blackard W et al. Sleep apnea in active acromegaly. *Arch Int Med* 1985; 145: 865–6.
11. Kapur VK, Koepsell TD, deMaine J et al. Association of Hypothyroidism and Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (5): 1379–83.
12. Rosenov F, McCarthy V, Caruso C. Sleep apnea in endocrine diseases. *J Sleep Res* 1998; 7: 3–11.
13. Lyle Olson J, Virend Somers K, Rochester MN. Modulation of Cardiovascular Risk Factors by Obstructive Sleep Apnea.
14. Meyer JS, Ishikawa Y, Hata T, Karacan I. Cerebral blood flow in normal and abnormal sleep and dreaming. *Brain Cogn* 1987; 6: 266–94.
15. ICSD-International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. American Sleep Disorders Association. Allen Press 1990.
16. Peppard Paul E, Young T, Palta M et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 282: 3015–21.
17. Peppard Paul E, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378–84.
18. Ringer J, Basner RC, Shannon R et al. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apnea. *J Appl Physiol* 1990; 69 (6): 2143–8.
19. Brooks D, Kozar L, Render-Telzela C, Phillipson E. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. *J Clin Invest* 1997; 99 (1): 106–9.
20. Hla KM, Bidwell T, Palta M et al. Sleep apnea and hypertension: a population based study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 382–8.
21. Hall MJ, Bradley TD. Cardiovascular disease and sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 1995; 1 (6): 512–8.
22. Naughton M. Heart failure and obstructive apnea. *Sleep Med Rev* 1998; 2 (2): 93–103.
23. Schafer H et al. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997; 111 (2): p. 387.
24. Coccagna G, Mantovani M, Brignani E et al. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1972; 8: 1159–72.
25. Carlson J, Davies R, Ehlentz K et al. Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation. What is the relationship? *Blood Press* 1993; 2: 166–82.
26. Nieto FG, Young T. Association of sleep disorders breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283 (14): 1829–36.
27. Brooks E. A clinical study of the effects of sleep and rest on blood pressure. *Arch Intern Med* 1912; 97–102.
28. O'Donnell CP, Schwartz AR, Smith PI et al. Reflex modulation of renal sympathetic nerve activity in response to apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153; 4: A 406.
29. Mayer J, Becker H, Brandenburg U et al. Blood pressure and sleep apnea: results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy. Department of Medicine Philipps-Universität, Marburg, FRG 1999.
30. Dhillon S, Chung S, Fargher T et al. Sleep Apnea, Hypertension, and the Effects of Continuous Positive Airway Pressure. *Am J Hypertens* 2005; 18 (5): 594–600.

31. Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens* 1997; 15 (12 Pt. 2): 1613–9.
32. Silverberg DS, Oksenberg A. Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep. *Sleep* 1997; 20 (9): 794–806.
33. Narkiewicz K et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activation and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97: 943–5.
34. Carlson JT, Rangemark C et al. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. *J Hypertens* 1996; 14 (5): 577–84.
35. Hedner J. Vascular function in OSA. *Sleep* 1996; 19 (Suppl. 10): 213–7.
36. Saarelainen S, Seppala E et al. Circulating endothelin-1 in obstructive sleep apnea. *Endothelium* 1997; 5 (2): 115–8.
37. Remsburg S, Launois SH et al. Patients with obstructive sleep apnea have an abnormal peripheral vascular response to hypoxia. *J Appl Physiol* 1999; 87 (3): p. 1148.
38. Schnall RP, Sblitner A et al. Periodic, profound peripheral vasoconstriction – a new marker of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22 (7): 939–46.
39. Hawrylykiewicz I, Cieslicki J et al. Pulmonary circulation at rest and during exercise in patients with obstructive sleep apnea before and after one year of treatment with CPAP. *Pneumonol Alergol Pol* 1996; 64 (9–10): 638–43.
40. Schafer H, Eblenz K et al. Atrial natriuretic peptide levels and pulmonary artery pressure awake, at exercise and asleep in obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res* 1999; 8 (3): 205–10.
41. Levy PA, Guilleminault C et al. Changes in left ventricular ejection fraction during REM sleep and exercise in chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1991; 4 (3): 347–52.
42. Rangemark C, Hedner J A et al. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995; 18 (3): 188–94.
43. Bittencourt LR, Moura SM et al. Assessment of ventilatory neuromuscular drive in patients with obstructive sleep apnea. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31 (4) : 505–13.
44. Greenberg HE, Scharf SM. Depressed ventilatory load compensation in sleep apnea. Reversal by nasal CPAP. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148 (6 Pt. 1): 1610–5.
45. Jr Shepard JW. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13 (3): 437–58.
46. Morgan BJ. Acute and chronic cardiovascular responses to sleep disordered breathing. *Sleep* 1996; 19 (Suppl. 10): 206–9.
47. Zwillich CW. Obstructive sleep apnea causes transient and sustained systemic hypertension. *Int J Clin Pract* 1999; 53 (4): 301–5.
48. Fletcher EC. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir Physiol* 2000; 119 (2–3): 189–97.
49. Garcia-Rio F, Racionero MA et al. Sleep apnea and hypertension. *Chest* 2000; 117 (5): 1417–25.
50. Hedner J. Vascular function in OSA. *Sleep* 1996; 19 (Suppl. 10): 213–7.
51. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. *Vasc Med* 2000; 5: 49–53.
52. Малая ЛТ. и др. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000.
53. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S. Sleep Apnea and Markers of Vascular Endothelial Function in a Large Community Sample of Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 354–60.
54. Imadojemu VA et al. Impaired Vasodilator Responses in Obstructive Sleep Apnea Are Improved with Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (7), 950–3.
55. Daniel KNg, Kwok Ka-Li, Herrington D et al. Endothelial Dysfunction and Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, Jul 15, 2004.
56. Schulz R, Schmidt D, Blum A et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: a response to CPAP therapy. *Thorax* 2000; 55: 1046–51.
57. Ip MS, Lam B, Chan LY et al. Circulating nitric oxide is uppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2166–71.
58. Masabiko K, Roberts-Thomson P, Phillips BG et al. Impairment of Endothelium-Dependent Vasodilation of Resistance Vessels in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2000; 102: p. 2607.
59. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 61–8.
60. Tamura DY, Moore EE, Partrick DA et al. Acute hypoxemia in humans enhances the neutrophil inflammatory response. *Shock* 2002; 17: 269–73.
61. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 678–83.
62. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934–9.
63. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: p. 363.
64. Wolk R, Abu S, Shamsuzzaman M, Virend Somers K. Obesity, Sleep Apnea and Hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 1067–74.
65. Ip MS, Tse HF, Lam B et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169 (3): 348–53.

— * —

Роль триметазида в регуляции энергетического метаболизма миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях

Г.Б.Дорофеева¹, И.В.Дорофеев², Ю.В.Трофимова³, О.В.Манерова⁴

¹ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава РФ

²СПб ГБУЗ Городская больница №26

³МСЧ УФСБ РФ по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области

⁴ГУЗ ЯО клиническая больница №9 г. Ярославля

Резюме

При сердечно-сосудистых заболеваниях патогенетически обоснованной является метаболическая защита миокарда – «кардиоцитопротекция», основанная на применении миокардиальных цитопротекторов, оптимизирующих утилизацию кислорода, обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах и улучшающих функцию эндотелия. Триметазидин является единственным препаратом из группы корректоров метаболизма миокарда с достоверно доказанной клинической эффективностью при лечении стабильной стенокардии и артериальной гипертензии.

Ключевые слова: ИБС, артериальная гипертензия, глюкоза, свободные жирные кислоты, аэробный гликолиз, анаэробный гликолиз, кислород, АТФ, метаболизм миокарда, миокардиальные цитопротекторы, триметазидин.

Role of trimetazidine in the regulation of myocardial energy metabolism in cardiovascular diseases

G.B.Dorofeeva, V.I.Dorofeev, Yu.V.Trofimova, O.V.Manerova

Summary

Myocardial metabolic protection (cardiocytoprotection) based on the use of myocardial cytoprotectors that optimize the utilization of oxygen, the exchange of cardiomyocyte energy substrates and improvement of function of an endothelium is pathogenetically reasonable in cardiovascular diseases. Trimetazidine is the only drug from a group of antianginal myocardial metabolic modifiers with reliably proven clinical efficacy in treating stable angina and hypertension.

Key words: coronary heart disease, hypertension, glucose, free fatty acids, aerobic glycolysis, anaerobic glycolysis, oxygen, ATP, metabolic metabolism, myocardial cytoprotectors, trimetazidine.

Сведения об авторах

Дорофеева Гулистан Бешимовна – д-р мед. наук, проф. ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава РФ. E-mail: DorofeevaGB@yandex.ru
Дорофеев Иван Васильевич – врач хозрасчетного отд-ния СПб ГБУЗ ГБ №26. E-mail: VIDorofeev@yandex.ru

Трофимова Юлия Викторовна – врач функциональной диагностики МСЧ УФСБ РФ по СПб и Ленинградской области.

E-mail: trofimovaju@yandex.ru

Манерова Ольга Владимировна – врач функциональной диагностики ГУЗ ЯО КБ №9 г. Ярославля. E-mail: manerovaolga@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) остаются наиболее актуальными проблемами здравоохранения большинства стран мира, являясь основной причиной инвалидности и смертности. В Российской Федерации вклад в общую смертность составляет 57% [1]. АГ является основным фактором риска для развития ИБС, сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний, заболеваний периферических артерий и почечной недостаточности. По данным наблюдения более чем за 1 миллионом людей, количество смертей от ИБС и инсульта постоянно линейно повышается от уровня систолического АД 115 мм рт. ст. и диастолического АД 75 мм рт. ст. При АГ с течением времени закономерно происходит ремоделирование левого желудочка сердца с развитием его диастолической и систолической дисфункции, уменьшение перфузии субэндокардиальных слоев миокарда, что способствует нарушению процессов метаболизма в кардиомиоцитах с развитием хронической сердечной недостаточности. По данным экспериментальных и клинических исследований последних лет, подтверждена концепция о причинно-следственной взаимосвязи между дисфункцией эндотелия и развитием и прогрессированием АГ, атеросклероза, ИБС, сахарного диабета. Дисфункция эндотелия развивается вследствие снижения образования и биодоступности оксида азота (NO) на фоне повышения синтеза вазоконстрикторов, что приводит к снижению эндотелийзависимой вазодилатации, гиперкоагуляции и повышенному тромбообразованию, увеличению сосудистой проницаемости и миграции атерогенных липопротеидов в интиму сосудов, пролиферации гладкомышечных клеток и последующему ремоделированию сосудов. Снижение синтеза оксида азота в эндотелиоцитах, возможно, связано с уменьшением содержания его предшественника (L-аргинина), увеличением образования реактивных форм кислорода (супероксид-аниона),

липопротеидов низкой плотности, в том числе их окисленных форм [1].

Стабильная стенокардия напряжения является клинической формой ИБС, возникновение которой обусловлено преходящей ишемией миокарда вследствие несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки по стенозированным коронарным артериям [1]. Стабильная стенокардия в 2 раза увеличивает риск развития фатальных осложнений ИБС [2]. Предупреждению развития сердечно-сосудистых катастроф, улучшению прогноза, качества жизни (КЖ) у пациентов с ИБС способствует стандартная медикаментозная терапия, которая направлена на уменьшение потребности миокарда в кислороде вследствие урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС), увеличение коронарного кровотока, снижения пред- и постнагрузки, что достигается применением β-адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция (АК), нитратов, статинов, антиагрегантов [1–3].

Однако, несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении ИБС, фармакотерапия представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Стандартная фармакотерапия у пациентов с ИБС, направленная на уменьшение потребности миокарда в кислороде или на увеличение его доставки вследствие вазодилатации, может оказаться недостаточной для предупреждения ишемических эпизодов [1–3].

Недостаточную эффективность стандартной фармакотерапии пациентов со стабильной стенокардией продемонстрировали результаты Международного исследования Angina Treatment Pattern, опубликованные в 2003 г., в котором были представлены данные о российской когорте с участием 167 поликлинических кардиологов и терапевтов в 40 городах РФ, наблюдавших за 1653 больными, обратившимися в течение 2 нед с диагнозом «ИБС: стабильная стенокардия» [4].

Все пациенты получали антиангинальную терапию в течение 6 мес до начала исследования и в течение 4-недельного наблюдения в соответствии с критериями включения. Среднее число приступов стенокардии за период времени между двумя визитами к врачу составило за 1 нед в европейских странах 5,6, а в российской когорте в 2 раза больше – 10,3 раза, соотношение пациентов с разными функциональными классами (ФК) стабильной стенокардии при первом и втором визитах не изменилось, у 67% частота ангинозных приступов осталась прежней, а 5% отметили даже ее увеличение. Пациентов в российской когорте, принимавших нитраты медленного высвобождения, было в 1,6 раза больше, чем пациентов из европейских стран [4].

Исходя из концептуальной модели ремоделирования сердца и сосудов при АГ и ИБС, можно предположить эффективность патогенетически обоснованной фармакотерапии молекулярных основ дисфункции сосудистого эндотелия, поскольку именно эндотелию сосудов отводится ведущая роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Актуальными задачами современной экспериментальной и клинической фармакологии является создание потенциальных эндотелиопротекторов, способных осуществлять фармакологическую коррекцию эндотелиальной дисфункции. В настоящее время известны данные о влиянии сердечно-сосудистых препаратов различных фармакологических групп на функцию эндотелия. Препараты с различным механизмом действия способны влиять на функцию сосудистого эндотелия: нитраты восстанавливают дефицит эндогенного оксида азота, ингибиторы АПФ, подавляя синтез АТ II, препятствуют разрушению кининов, антагонисты кальция усиливают вазодилататорный эффект оксида азота вследствие торможения активности АТ II и эндотелина в гладких мышцах сосудов, статины обладают плеiotропными эффектами.

Возможности комплексной фармакотерапии дисфункции эндотелия при АГ, когда гипотензивная терапия сочетается с применением цитопротекторов с метаболическим действием, улучшающих энергетический обмен в кардиомиоцитах, позволяет уменьшить негативное воздействие оксидативного стресса на эндотелий сосудистой стенки и стимулирует синтез оксида азота [6].

Концепция метаболической защиты миокарда «кардиоцитопротекция» основана на применении миокардиальных цитопротекторов, оптимизирующих утилизацию кислорода и обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах, при этом субстраты используют меньшее количество кислорода на одну единицу образуемого аденозинтрифосфата (АТФ), происходит увеличение окисления глюкозы путем ингибирования окисления свободных жирных кислот (СЖК), что способствует коррекции процессов метаболизма в ишемизированном участке миокарда, снижению потребности миокарда в кислороде и оптимизации энергетического метаболизма миокарда [5].

На протяжении последних нескольких лет получены новые данные о влиянии миокардиальных цитопротекторов, способных модифицировать метаболизм кардиомиоцитов и функцию эндотелия, на течение стабильной стенокардии и КЖ пациентов с ИБС и АГ [6].

В нормальных физиологических условиях для энергообеспечения миокарда необходимы углеводы (глюкоза) и СЖК [7, 8]. Глюкоза проникает через мембрану кардиомиоцитов с помощью специального белка-переносчика – GLUT4, далее глюкоза и лактат в процессе гликолиза превращаются в пируват. При аэробном гликолизе из одной молекулы глюкозы синтезируются 32 молекулы АТФ, при анаэробном гликолизе – только 2. Таким образом, при окислении глюкозы в митохондриях синтезируется больше энергетических субстратов в расчете на 1 моль кислорода, чем при использовании ЖК.

СЖК проникают через мембрану кардиомиоцитов, частично эстерифицируются с формированием триглицеридов, которые накапливаются внутри клетки и превращают-

ся в активную форму – ацетилкоэнзим А (ацетил-КоА), который в митохондриях вступает в цикл Кребса (трикарбонновых кислот). Основным энергетическим субстратом миокарда при достаточном количестве кислорода являются СЖК, которые служат источником от 60 до 80% АТФ. Для образования эквивалентного количества АТФ при окислении СЖК по сравнению с глюкозой необходимо на 10% больше кислорода, т.е. они менее выгодны как источник энергии. При развитии ишемии аэробное окисление СЖК и глюкозы снижается. Анаэробный гликолиз при развитии выраженной ишемии становится основным источником АТФ, для которого используются запасы гликогена. В кардиомиоцитах накапливаются промежуточные продукты обмена СЖК – ацетилкарнитин, ацетил-КоА, подавляя активность пируватдегидрогеназы, что приводит к снижению утилизации пирувата, который превращается в лактат, и, накапливаясь вместе с H⁺, приводит к снижению внутриклеточного pH и нарушению функции кардиомиоцитов.

При прогрессировании ишемии выраженность этих нарушений возрастает, что способствует развитию ацидоза и последующей дисфункции кардиомиоцитов с развитием необратимых изменений в них. Кардиотоксический эффект СЖК при возникновении ишемии развивается вследствие того, что они способны ингибировать утилизацию глюкозы, снижать функцию митохондрий и скорость синтеза АТФ, повышать проницаемость клеточных мембран кардиомиоцитов для ионов кальция, что приводит к избыточному накоплению кальция внутри них и возможности последующего развития жизнеугрожающих тахикардий [7, 8].

Нарушения метаболизма миокарда при развитии ишемии представляют возможности для фармакологического воздействия, направленного на оптимизацию энергетического метаболизма миокарда, позволяющего ингибировать окисление СЖК и стимулировать внутриклеточный обмен глюкозы, вследствие чего субстраты используют меньшее количество кислорода на одну единицу синтезируемого АТФ. Таким действием обладают миокардиальные цитопротекторы, антиангинальный эффект которых связан не с гемодинамическим действием, а непосредственно с модификацией метаболизма кардиомиоцитов [9].

В современной клинической практике из миокардиальных цитопротекторов наиболее изученным, доказавшим свою эффективность является триметазидин модифицированного высвобождения, рекомендованный для лечения стабильной ИБС и АГ [10]. Триметазидин [производное пиперазина – 1-(2,3,4-триметоксибензил) пиперазина дигидрохлорида] обладает антигипоксантами и антиоксидантной фармакологической эффективностью. Механизм действия триметазидина: препарат путем селективного ингибирования митохондриальной длинноцепочечной 3-кетоглютарат-КоА-тиолазы – 3-КАТ (3-КАТ-ингибитора) и, вероятно, карнитин-пальмитол-трансферазы-1 – уменьшает окисление ЖК и стимулирует использование глюкозы.

При ишемии миокарда происходит повышенное окисление ЖК, приводящее к увеличению расхода кислорода на единицу АТФ, между тем потребность ишемизированного миокарда в кислороде увеличивается до критического состояния при дефиците кислорода [10–12]. За счет частичного ингибирования длинноцепочечной 3-КАТ, фермента, необходимого для окисления ЖК, уменьшения образования ацетил-КоА и НАД⁺•Н, триметазидин способствует разблокированию пируватдегидрогеназы и переклочению энергетического метаболизма миокарда на утилизацию глюкозы путем более выгодного получения энергии – гликолиза (анаэробное расщепление глюкозы до лактата) и окислительного декарбоксилирования (аэробное окисление в цикле Кребса), что способствует синтезу большего количества молекул АТФ на одну потребляемую молекулу кислорода, снижению дефицита кислорода и улучшению баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, улучшению процессов метаболизма в ишемизированных кардиомиоцитах.

Следовательно, устранение дефицита внутриклеточного уровня АТФ, возникающего в условиях ишемии миокарда, составляет основу антиишемического кардиопротективного действия препарата. Под влиянием кардиопротективного эффекта препарата в отношении кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток обеспечивается защита миокарда от некроза и апоптоза, что способствует снижению тяжести и длительности эпизодов ишемии, повышению сократимости «спящего» миокарда и улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ).

Кроме того, под действием триметазидина избыток СЖК, поступающих в кардиомиоциты, направляется на синтез фосфолипидов. Следствием этого является уменьшение содержания СЖК, увеличивается обмен мембранных фосфолипидов, что способствует их включению в мембрану кардиомиоцитов, снижению пассивной проницаемости мембран, и тем самым обеспечивается защита мембран от повреждений. Происходит восстановление структурной целостности клеточных мембран, что выявляет мембранопротекторные свойства препарата [10–12].

Основные метаболические эффекты триметазидина способствуют устранению ацидоза. В условиях ацидоза восстанавливается функционирование ионных каналов, устраняется высокая концентрация внутриклеточного кальция, нормализуется внутриклеточное содержание ионов калия и натрия, наблюдающихся при ИБС. Метаболические эффекты триметазидина препятствуют повреждающему действию свободных радикалов, перерастаяжению кардиомиоцитов, что способствует уменьшению выхода креатинфосфокиназы из кардиомиоцитов и снижению выраженности ишемических повреждений миокарда [10–12].

Экспериментальные исследования показали, что триметазидин воздействует непосредственно на ишемизированные кардиомиоциты [13]. В исследованиях *in vitro* показано индугированное арахидоновой кислотой дозозависимое уменьшение агрегации тромбоцитов. При экспериментальном ИМ показано, что препарат блокирует проникновение нейтрофилов в миокард [14]. Эффект триметазидина на активность ферментов, вовлеченных в окисление ЖК, был изучен на модели изолированных работающих сердец крыс, при этом препарат не оказывал влияния на потребление кислорода в условиях аэробной перфузии. При ишемии активная пируватдегидрогеназа на 37% способствовала окислению глюкозы на 210% [13, 14].

Большое количество клинических исследований было посвящено

оценке антиангинальной эффективности триметазидина. Так, по данным J.Passeron, у 54 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, принимавших триметазидин, отмечено достоверное увеличение объема выполненной работы на 62%, при уменьшении количества ангинозных приступов на 64% в неделю, без изменений показателей гемодинамики, при отсутствии побочных эффектов [11].

P.Sellier отметил, что на фоне приема препарата у 32 больных с ИБС достоверно повышался порог ишемии, увеличивалась толерантность к физической нагрузке, при этом, по данным нагрузочных тестов, объем выполненной работы увеличился на 25% ($p=0,012$), продолжительность нагрузки – на 114 с ($p=0,016$) и время до появления депрессии сегмента ST – на 1 мм ниже изолинии на 90 с ($p=0,034$) [10].

Антиангинальная эффективность триметазидина, АК и БАБ протестирована в сравнительных исследованиях. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании TEMS (Trimetazidine European Multicenter Study) 149 пациентам со стабильной стенокардией напряжения назначался в режиме монотерапии триметазидин 60 мг/сут или пропранолол 120 мг/сут в течение 3 мес [15]. По влиянию на клинические показатели и толерантность к физической нагрузке, схемы лечения были одинаково эффективны. В группе триметазидина отмечено увеличение времени нагрузки на 33 с ($p=0,01$), времени нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм от изолинии на 51 с ($p<0,001$), времени нагрузки до развития болевого приступа на 67 с ($p<0,001$) и общей выполненной работы на 330 кГм ($p=0,027$).

В следующем рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании 39 пациентам со стабильной стенокардией напряжения (количество ангинозных приступов в неделю составило 2,4) в течение двух 6-недельных периодов назначали триметазидин (60 мг/сут) или нифедипин (40 мг/сут) [11]. Оказалось, что триметазидин в режиме монотерапии не уступает по эффективности нифедипину на основании анализа клинических данных и результатов теста с физической нагрузкой в конце каждого курса лечения. При этом триметазидин не влиял на показатели гемодинамики: ЧСС, артериальное давление (АД) и двойное произведение [16].

Триметазидин, оптимизируя метаболизм кардиомиоцитов, обладает не только антиангинальным действием, но и способствует сохранению жизнеспособности и функциональной активности хронически ишемизиро-

ванного миокарда [15, 16]. Нарушения локальной сократимости миокарда при ишемии предшествуют изменениям на электрокардиографии (ЭКГ). По данным стресс-эхокардиографии (эхоКГ) с добутамином, при нарушении локальной сократимости миокарда выявлено положительное влияние триметазидина [17]. По данным эхоКГ, отмечено увеличение индекса подвижности стенок ЛЖ в сравнении с плацебо; триметазидин достоверно уменьшал ишемию миокарда во время фармакологической пробы. На фоне приема препарата значительно увеличивались время инфузии ($p=0,019$) и доза добутамина ($p=0,003$), что позволило предположить наличие у триметазидина кардиопротективного эффекта во время ишемии.

Триметазидин является единственным разрешенным препаратом из миокардиальных цитопротекторов для лечения стенокардии в комбинации с любым классом антиангинальных средств [18, 19].

Данные клинических исследований подтверждают целесообразность применения триметазидина как компонента комбинированной терапии стабильной стенокардии напряжения вследствие воздействия на различные звенья патогенеза ишемии миокарда. Так, в исследованиях показано, что комбинированная терапия триметазидином и БАБ или АК у пациентов со стабильной стенокардией напряжения улучшила состояние пациентов.

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании у 67 пациентов со стабильной стенокардией напряжения предшествующее лечение дилтиаземом (180 мг/сут) было недостаточно эффективным [19]. Эти пациенты были рандомизированы на дополнительный прием триметазидина (60 мг/сут) или плацебо. Через 6 мес комбинированной терапии у 87,5% ($p<0,001$) и 78% ($p<0,01$) пациентов соответственно на 25% уменьшилось количество приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток нитроглицерина по сравнению с предшествующей монотерапией дилтиаземом. Продолжительность нагрузочных тестов в 2 группах была схожей за исключением порога ишемии, определяемого по времени нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ниже изолинии. Этот показатель в основной группе возрастал на 2 мин 41 с ($p<0,001$) и достоверно не изменялся в группе плацебо. Объем выполненной работы также был больше в группе триметазидина – 1445,9 кГм ($p<0,001$) по сравнению с группой плацебо – 563,7 кГм ($p=0,012$) [14].

В другом исследовании A.Michaelides и соавт. у 53 пациентов со стабильной стенокардией на фоне приема пропранолола в дозе 120 мг/сут с недостаточной эффективностью

сравнивалась эффективность триметазида 60 мг/сут и изосорбида динитрата 40 мг/сут, назначаемых дополнительно [20]. Оказалось, что комбинация пропранолола с триметазином достоверно в большей степени, чем комбинация пропранолола с изосорбида динитратом снижает количество приступов стенокардии на 63% ($p<0,01$) и 31% ($p<0,01$) соответственно, улучшает показатели велоэргометрии: время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм возросло на 81 с ($p<0,05$), время до развития болевого приступа увеличилось на 125 с ($p<0,05$) по сравнению с монотерапией. Данное исследование показало большую эффективность комбинации триметазида с пропранололом, чем двух антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия на фоне хорошей переносимости триметазида при отсутствии влияния на параметры гемодинамики.

Способность триметазида усиливать антиангинальную эффективность БАБ, АК и нитратов, обеспечивая дополнительный клинический эффект и повышение толерантности к физической нагрузке у больных со стабильной стенокардией напряжения через 4 нед лечения, продемонстрирована в исследовании TRIMPOL [18].

В исследовании TRIMPOL-II были включены 347 больных со стабильной стенокардией напряжения, резистентных к терапии метопрололом 100 мг/сут. Данное исследование позволило подтвердить антиангинальную эффективность триметазида 60 мг/сут, целесообразность его применения в качестве второго компонента комбинированной терапии, что позволило сохранить позитивное воздействие препарата на показатели нагрузочного теста через 3 мес лечения [18]. Отмечалось улучшение течения заболевания среди пациентов с ИБС, которым были ранее проведены баллонная коронарная ангиопластика или аортокоронарное шунтирование.

В исследовании TACT (Trimetazidine in Angina Combination Therapy), включавшем 177 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, которым в течение недели проводилась монотерапия нитратами пролонгированного действия – 52% или БАБ – 48%, были получены аналогичные результаты [19]. К антиангинальной терапии дополнительно назначался триметазидин у 90 пациентов или плацебо у 87. После 12 нед терапии наблюдалось снижение количества приступов стенокардии от $5,6\pm 0,6$ до $2,7\pm 0,5$ в группе триметазида, в группе плацебо – от $6,8\pm 0,7$ до $5,1\pm 0,7$ ($p<0,05$); количества потребляемых короткодействующих нитратов от $5,2\pm 0,9$ до $2,8\pm 0,8$ и от

$5,5\pm 0,8$ до $4,1\pm 0,9$ ($p>0,05$) соответственно.

Значимое возрастание продолжительности нагрузочной пробы наблюдалось на фоне терапии триметазином от $417,7\pm 14,2$ с до $506,8\pm 17,7$ с в основной группе и от $435,3\pm 14,8$ с до $458,9\pm 16,2$ с в группе плацебо ($p<0,05$); времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм от $389,0\pm 15,3$ до $479,6\pm 18,6$ с в основной группе, в группе плацебо от $411,8\pm 15,2$ до $428,5\pm 17,3$ с ($p<0,05$), времени до появления приступа стенокардии от $417,0\pm 16,9$ до $517,3\pm 21,0$ с в основной группе, в группе плацебо от $415,1\pm 16,5$ до $436,4\pm 18,5$ с ($p<0,005$), без влияния на параметры гемодинамики [21].

В российских исследованиях ПРЕМЬЕРА и ТРИУМФ, включавших 846 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, недостаточно контролируемой антиангинальными препаратами гемодинамического

действия, 3-месячная терапия триметазином 70 мг/сут в дополнение к комбинированной традиционной антиангинальной терапии наряду со снижением количества приступов стенокардии и потреблением короткодействующих нитратов в неделю (более чем в 3 раза) достоверно улучшила оценку пациентами КЖ. Следовательно, триметазидин для усиления антиангинальной эффективности БАБ, АК и нитратов может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии [4].

Д.М.Аронов и соавт. продемонстрировали, что триметазидин по своим клиническим эффектам (частоте и продолжительности ишемии миокарда, полученных при повторных нагрузочных пробах, суточном мониторинговании ЭКГ или радионуклидном изучении перфузии миокарда, показателям физической работоспособности) сопоставим с эффектами длительных физических

тренировок по программе реабилитации больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ). При сочетании проведения тренировок и приема препарата триметазидин потенцирует эффект тренировок [22]. Триметазидин может служить альтернативой физическим тренировкам у больных, перенесших острый ИМ, без последующей возможности проходить реабилитацию в соответствующих центрах.

Метаанализ, проведенный итальянскими учеными М. Marzilli и соавт. в 2003 г., посвященный эффективности использования триметазидина для лечения ИБС, является самым крупным анализом [21]. Были отобраны 23 крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследования, проведенных с 1985 по 2001 г., с участием 1378 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, в которых сравнивалась эффективность триметазидина с другими антиангинальными препаратами или плацебо. Исследования продемонстрировали высокую эффективность триметазидина при его хорошей переносимости в сравнении с плацебо по влиянию на клинический статус: количество приступов стенокардии в неделю (в среднем 1,44; 95% доверительный интервал – ДИ от -2,10 до -0,79; $p < 0,0001$) и число потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю (-1,47 95% ДИ от -2,20 до -0,73; $p < 0,0001$); толерантность к физической нагрузке – увеличение времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ($p = 0,0002$).

Клинические исследования продемонстрировали, что триметазидин оказывает благоприятное влияние на фракцию выброса (ФВ) и систолическую дисфункцию ЛЖ у пациентов с ишемической кардиомиопатией [17, 23]. Изучены преимущества добавления триметазидина (60 мг/сут) в классическую схему лечения стенокардии напряжения в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 20 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III и IV ФК по NYHA [23]. Через 6 мес у больных, получавших триметазидин, наблюдалось значительное улучшение состояния по показателям тяжести одышки, величины ФВ ЛЖ и объема сердечного выброса ($p < 0,001$, $p < 0,018$ и $p < 0,034$ соответственно) в сравнении с группой плацебо.

D. Napoli и соавт. (2005 г.) исследовали влияние длительной терапии триметазидином на показатели сократительной способности ЛЖ у больных с ишемической кардиомиопатией [24]. Для проведения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования был рандомизирован 61 пациент с ишемической кардиомиопатией и ХСН II–IV ФК по NYHA с систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ $30 \pm 1\%$). 30 пациентам дополнительно к традиционной терапии назначался триметазидин (60 мг/сут). Через 18 мес лечения отмечено уменьшение ФК ХСН по NYHA, улучшение сократимости миокарда ЛЖ – прирост ФВ ЛЖ составил 7% ($p < 0,001$), тогда как в группе сравнения этот показатель уменьшился на 5% ($p > 0,05$), замедление процесса ремоделирования ЛЖ – конечно диастолический объем ЛЖ в основной группе незначительно уменьшился, тогда как в группе сравнения возрастал ($p < 0,001$). Этому соответствовал постоянный уровень С-реактивного белка в плазме крови в группе триметазидина и увеличение этого показателя в группе сравнения ($p < 0,001$). Авторы предположили, что подавлению воспаления способствует улучшение процессов метаболизма в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках, что ведет к повышению сократимости и коронарного кровотока, предупреждает некроз и апоптоз.

Таким образом, триметазидин является первым метаболическим препаратом нового класса для фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющим убедительную доказательную базу по эффективности. Триметазидин рекомендован Европейским обществом кардиологов в 1997 г., в 2006 г. – в качестве препарата для метаболической терапии при стабильной стенокардии напряжения. Триметазидин включен в реко-

мендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Согласно рекомендациям ВНОК, триметазидин назначается в дозе 35 мг 2 раза в сутки в любой комбинации с антиангинальными средствами.

Одним из препаратов триметазидина является Предизин® фармацевтической компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия), имеющей более чем вековой опыт работы на фармацевтическом рынке и хорошую репутацию во всем мире. Результаты исследований на биоэквивалентность показывают, что Предизин® является качественным генериком триметазидина, биоэквивалентным оригинальному препарату, и может использоваться в фармакотерапии АГ и ИБС. После приема внутрь Предизин® быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, при этом его биодоступность составляет около 90%. T_{max} в плазме крови поддерживается приблизительно в течение 5 ч. Через 24 ч концентрация в плазме крови остается на уровне, превышающем 75% концентрации, определяемой через 11 ч. При этом прием пищи не влияет на фармакокинетические свойства Предизина. Равновесное состояние достигается через 60 ч. Связывание с белками плазмы крови – около 16%. Легко проникает через гистогематические барьеры. Предизин® выводится из организма в основном почками (около 60% – в неизменном виде). T_{1/2} у здоровых добровольцев составляет около 7 ч, у пациентов старше 65 лет – около 12 ч. Почечный клиренс Предизина прямо коррелирует с клиренсом креатинина, а печеночный клиренс снижается с возрастом.

Показаниями к применению препарата Предизин® являются: ИБС – профилактика приступов стенокардии, АГ. Предизин® может быть назначен на любом этапе лечения стенокардии в составе комбинированной антиангинальной терапии для усиления эффективности БАБ, АК и нитратов. Предизин® может быть полезен при наличии противопоказаний или непереносимости стандартных антиангинальных препаратов. Кроме того, этот препарат применяется при лечении вестигибулярных нарушений ишемической природы (головокружение, шум в ушах, нарушение слуха).

Предизин® является единственным препаратом из группы антиангинальных корректоров метаболизма миокарда с достоверно доказанной клинической эффективностью при лечении стабильной стенокардии напряжения вследствие его прямого воздействия на ишемизированный миокард, способствующий более рациональному использованию поступающего кислорода, эффект которого сопоставим по антиангинальному эффекту с БАБ, блокаторами кальциевых каналов и нитратами.

Таким образом, при сердечно-сосудистых заболеваниях патогенетически обоснованным является воздействие на функцию эндотелия, процессы метаболизма в кардиомиоцитах, направленное на увеличение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии. Отсутствие гемодинамических эффектов у Предизина позволяет назначать препарат независимо от сократительной функции миокарда, уровня артериального давления, особенностей сердечного ритма.

Литература

1. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. М., 2011.
2. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рекомендации Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.). Рос. кардиол. журн. 2012; 4.
3. Карпов ЮА. Лечение стабильной стенокардии – приоритет медикаментозной терапии. РМЖ (Кардиология). 2011; 26: 1593–8.
4. Оганов РГ, Лепяхин ВК, Фитилев СБ и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP – Angina Treatment Pattern). Кардиология. 2003; 5: 9–15.
5. Lopaschuk G, Stanley W. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions. Potentials for pharmacological intervention. Cardiovasc Res 1997; 33: 243–57.

6. Lee L, Horowitz J, Fremmeaux M. Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004; 25: 634–41.
7. Neely J, Morgan H. Relationship between carbohydrate metabolism and energy balance of heart muscle. *Ann Rev Physiol* 1974; 36: 413.
8. Stanley W, Lopaschuk G, Hall J et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 243–57.
9. Taegtmeier H, King L, Jones B. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 54–60.
10. Passeron J. Clinical efficacy of trimetazidine in stable angina pectoris. *Press Med* 1986; 15: 1775–8.
11. Sellier P. Chronic effects of trimetazidine on ergometric parameters in effort angina. *Cardio Vasc Drugs Ther* 1990; 4: 822–3.
12. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug Trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl Coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86: 580–8.
13. Cargnoni A, Pasini E, Ceconi C et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents. *Eur Heart J Suppl* 1999; 1: 40–8.
14. Williams F, Tanda M, Kus M et al. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischemia and reperfusion in rabbits. *J Cardiovasc Pharm* 1993; 22: 828–33.
15. Detry JM, Leclercq PJ. TEMS Steering Committee. Trimetazidine European Multicenter Study vs Propranolol in stable angina pectoris: combination of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. *Am J Cardiol* 1995; 76: b8–11.
16. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina. A double-blind crossover study. *Cardiovasc Drugs Therap* 1990; 4: 853–60.
17. Lu C, Dabrowsky P, Fragasso G et al. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 898–901.
18. Szwed H et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized, double-blind, multicenter study (TRIMPOL II). *Eur Heart J* 2001; 22: 2267–74.
19. Levy S et al. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: b12–6.
20. Michaelides A, Spiropoulos K, Dimopoulos K et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Invest* 1997; 13: 116–22.
21. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003; 19 (7): 661–72.
22. Аронов ДМ, Тартаковский ЛБ, Новикова НК и др. Сравнительная оценка влияния физических тренировок и триметазидина на динамику ишемии миокарда и показатели физической работоспособности больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2002; 4: 32–40.
23. Fragasso G et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27 (8): 942–8.
24. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long-term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005; 91: 161–5.

— * —

Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: интервью с экспертом

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у женщин с наступлением менопаузы стремительно возрастает, сопровождается метаболическими нарушениями и увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. На эту тему мы поговорили с первым заместителем директора по научной и лечебной работе ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, доктором медицинских наук, профессором Ольгой Николаевной Ткачевой.

Ключевые слова: постменопауза, альдостерон, торасемид.

Arterial hypertension in postmenopausal women: An interview with an expert

The prevalence of arterial hypertension rises steeply in women after the onset of their menopause and accompanied by metabolic disturbances and increased cardiovascular risk. We talked about it with Prof. Olga Nikolaevna Tkacheva, MD, First Deputy Director for Research and Clinical Work, State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia.

Key words: postmenopause, aldosterone, torasemide.



– Ольга Николаевна, существуют ли особенности регулирования сердечно-сосудистой системы у женщин в период пери- и постменопаузы?

– В настоящее время 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.

РААС рассматривается как одна из ведущих систем в регуляции уровня АД и водно-электролитного гомеостаза. 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, имеющие более высокие уровни ангиотензина, ренина и альдостерона у тучных женщин в сравнении с мужчинами при равных показателях РААС в кровеносном русле.

– Можно ли выделить какие-то этиологические факторы повышения уровня АД у женщин в пери- и постменопаузе?

– Одним из наиболее важных этиологических факторов является повышенная чувствительность к соли. Изменение активности половых гормонов у женщин данной

возрастной группы ассоциируется с развитием зависимости от уровня поступления соли и регуляции электролитов. Интересны результаты проведенного I.Schulman и соавт. в 2006 г. проспективного исследования чувствительности к соли у женщин в возрасте 45–52 лет с сохраненной функцией яичников, у которых были запланированы гистерэктомии и двусторонние овариэктомии из-за неопухолевых гинекологических заболеваний. При использовании острого теста солевой нагрузки до и через 4 мес после операции было обнаружено, что после хирургической менопаузы значительное число ранее солеустойчивых женщин становились солечувствительными. 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 ангиотензина II.

– А как половые гормоны участвуют в регулировании АД?

– На протяжении многих лет исследования были сосредоточены на изучении влияния эстрогенов на регулирование АД, отмечались их вазодилатирующая способность и защитный потенциал в развитии атеросклероза. 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.

– Ольга Николаевна, после того как была продемонстрирована роль альдостерона в развитии АГ, этому гормону стали придавать особое значение. Расскажите, пожалуйста, каким образом альдостерон участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний?

– Альдостерон вызывает значительные патофизиологические эффекты в сосудах мозга, сердца, почек. Кроме классических эффектов 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 влиянию на объем плазмы, альдостерон приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и эндотелиаль-

ной дисфункции, участвует таким образом в патогенезе АГ и развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

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

Связь между уровнем альдостерона и АГ более многогранна, 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.

Избыток альдостерона приводит к увеличению окислительного стресса в сердечно-сосудистой ткани и нарушению метаболизма инсулина в скелетных мышцах. Повышение уровня альдостерона наблюдается также у лиц с ожирением и коррелирует с уровнем АД и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности.

Кроме того, 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.

– Как нормализовать АД у таких пациентов?

– 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. Петлевые диуретики при АГ, как правило, используются при гипертонических кризах либо при тяжелой хронической почечной недостаточности.

– Ольга Николаевна, насколько нам известно, у Вас есть многолетний опыт применения такого петлевого диуретика, как торасемид, который помимо диуретического действия обладает антиальдостероновым эффектом. Расскажите, пожалуйста, подробнее об этом препарате. Можно ли его назначать пациенткам с АГ в постменопаузе?

– Да, действительно, мы имеем собственный многолетний опыт применения торасемида, что позволяет аргументировано судить об эффективности и метаболической безопасности данного препарата в разных группах пациентов. Торасемид – петлевой диуретик длительного действия из класса сульфанилпиридинов, в субдиуретических дозах (2,5–5 мг) обладает антигипертензивными свойствами и является при этом одним из самых метаболически безопасных диуретиков.

Антигипертензивный эффект торасемида объясняется его антиальдостероновыми свойствами: блокадой ангиотензин II-индуцированной продукции альдостерона и уменьшением связывания альдостерона в тубулярных клетках почек. На фоне приема торасемида уменьшается активность РААС, а также чувствительность рецепторов к ангиотензину II 1-го типа [1]. Кроме того, торасемид положительно влияет на эндотелий сосудов, описан его кардиопротективный эффект [2, 3].

Эти механизмы (антиальдостероновый 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.

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

– Ольга Николаевна, насколько нам известно, Вы проводили исследование клинической эффективности и безопасности нескольких диуретиков, в том числе и торасемида. Расскажите, пожалуйста, какие были получены результаты?

– Действительно, мы изучали влияние длительной антигипертензивной терапии на показатели уровня АД, липидного, углеводного и электролитного обмена, а также оценивали динамику эндотелийзависимой вазодилатации [4]. В рамках этого исследования сравнивали комбинации торасемида – Диувера – (2,5–5,0 мг/сут) с эналаприлом (5,0–10,0 мг/сут) и гипотиазидом (12,5–25,0 мг/сут) с эналаприлом (5,0–10,0 мг/сут) у 52 женщин с гипертонической болезнью в период постменопаузы.

На фоне комбинированной антигипертензивной терапии в двух группах произошло статистически значимое снижение показателей систолического и диастолического АД в дневное и ночное время уже через 2 нед терапии. В двух группах уровень снижения систолического и диастолического АД был сходным и составил 22% в 1-й группе и 14% во 2-й группе. В конце исследования целевых значений АД на фоне двухкомпонентной комбинированной терапии достигли большинство пациентов двух групп.

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, т.е. к концу исследования, наблюдалась положительная динамика: в двух группах произошло значимое увеличение этого показателя до 19,5 и 17,6%.

– А. метаболическая безопасность?

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

В начале исследования уровни мочевой кислоты, глюкозы в группах достоверно не различались. Однако за период наблюдения в группе пациенток, получавших гипотиазид, было отмечено повышение уровней этих показателей в сравнении с исходными. В группе Диувера подобных изменений не отмечено.

Через 24 нед терапии гипотиазидом наблюдалось значимое снижение показателей калия на 11%, магния – на 24%. В то же время в группе, где в комбинированной терапии использовался Диувер, статистически значимых изменений не выявлено: снижение уровня калия 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.

– Ольга Николаевна, спасибо Вам за интервью.

Литература

1. 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.
2. López B. Effects of loop diuretics on myocardial brosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (11): 2028–35.
3. DiNicolantonio JJ. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol* 2012; 8 (5): 707–28.
4. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Шарапкина Н.В. Торасемид: дополнительные преимущества применения при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. *Системные гипертензии* 2013; 2: 9–13.

— * —

К юбилею Юрия Петровича Никитина

On the occasion of the birthday of Yuriy P.Nikitin



23 августа отметил 85-летний юбилей **Юрий Петрович Никитин** – врач, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии медицинских наук (РАМН), заслуженный деятель науки РФ, почетный кардиолог России, почетный профессор Университета Аляски (США) и Новосибирского государственного медицинского университета, почетный кардиолог России, почетный член Российского научного общества терапевтов, советником при дирекции Научно-исследовательского института терапии СО РАМН. Он Президент общества полярной медицины, вице-президент Российского научного общества терапевтов, Российского научного общества геронтологов и Российского научного общества по изучению атеросклероза, член правления общества кардиологов СНГ и Российских обществ терапевтов, кардиологов, геронтологов, член редакционных советов российских журналов «Терапевтический архив», «Кардиология» и других. Юрий Петрович имеет отечественные и зарубежные награды – орден «Трудового Красного знамени», орден «Почета», орден «За заслуги перед Отечеством IV степени», многочисленные медали (две из них медали им. И.П. Павлова «За развитие медицины и здравоохранения» и «За достижения в развитии медицинской науки»), дипломы и грамоты.

Вся жизнь Юрия Петровича связана с сибирским краем. Он родился и вырос в г. Красноярске. В 1950 г. окончил Новосибирский медицинский институт и в 1950–1953 гг. работал врачом-терапевтом городской больницы г. Новокузнецка. С 1953 по 1968 г. был ассистентом и доцентом кафедры терапии Новокузнецкого Института усовершенствования врачей. С 1968 по 2003 г. заведовал кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей Новосибир-

ского государственного института, а в 1970–1980 гг. был проректором по научной работе этого института. В 1981 г. Юрий Петрович создал единственный в России Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН и возглавлял его до 2003 г., а в настоящее время работает советником при дирекции. В сложные 90-е годы благодаря Юрию Петровичу институт терапии смог продолжать научную и клиническую работу в условиях почти полного отсутствия необходимых реактивов, оборудования и денег. С 1980 г. в течение 10 лет Юрий Петрович был заместителем председателя президиума Сибирского отделения РАМН. Под руководством Ю.П.Никитина в 1998 г. создан первый в стране федеральный научный центр биоманнитных исследований.

Юрий Петрович – великолепный врач, который может поставить верный диагноз без большого количества анализов и исследований, как когда-то делали великие врачи С.П.Боткин, Г.А.Захарьин и другие. Он спас сотни жизней и благодарные пациенты боготворят своего Доктора.

Научные интересы Юрия Петровича обширны и включают в себя кардиологию, геронтологию, липидологию, гематологию, генетику, эпидемиологию, первичную профилактику, приполярную медицину. Обе его диссертации, кандидатская и докторская, посвящены изучению процессов гемокоагуляции, фибринолиза и роли сосудистой стенки в атерогенезе и представляют большой научный интерес в наши дни. Юрий Петрович – крупный российский ученый, чьи заслуги признаны международным медицинским сообществом. Его научные труды охватывают широкий круг фундаментальных и клинических проблем в области молекулярно-биологических, организменных и популяционных закономерностей формирования основных терапевтических заболеваний у населения Сибири и Крайнего Севера, а также разработке основ их диагностики, профилактики и лечения. Юрий Петрович внес значительный вклад практически во все области терапии: гематологию, кардиологию, клиническую биохимию, медицинскую генетику, геронтологию, эндокринологию, функциональную диагностику, организацию здравоохранения. Он создал одну из ведущих научных школ по проблемам хронических неинфекционных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, эпидемиологии.

Его работы внесли весомый вклад в изучение процессов гемостаза, свертывания крови и атерогенеза.

Энциклопедическая образованность и великолепная научная интуиция Юрия Петровича выразилась в поддержке широкого спектра фундаментальных исследований. В 80-е годы в институте терапии выполнялись уникальные исследования полиморфизма генов апополипротеинов, роли липопротеида I(a) в атерогенезе и др. Под его непосредственным руководством осуществляется сотрудничество с научными школами США, Канады, Японии, Швеции, Нидерландов, Кореи, Великобритании, Бельгии. С его участием в России выполняется ряд крупных международных программ, в том числе программы ВОЗ «MONIKA», «Регистр инфаркта миокарда», «Мозговой инсульт», «НАРИЕЕ – изучение детерминантов ССЗ в странах Восточной Европы».

Юрий Петрович внес неоценимый вклад в подготовку высококвалифицированных кадров для Сибири и Крайнего Севера. Под его руководством защищено 115 диссертаций, из них 30 докторских. Никитин Ю.П., являясь директором НИИ терапии СО РАМН, одновременно до 2003 г. заведовал кафедрой терапии ФУВ Новосибирской государственной медицинской академии, где ежегодно обучается более 600 терапевтов и врачей других специальностей из разных регионов Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера. Он автор более 850 научных публикаций, в том числе 19 монографий, 7 учебников, 12 российских методических рекомендаций для врачей, 6 изобретений. Под его редакцией издано более 60 сборников научных трудов. Ю.П. Никитиным подготовлено 33 доктора и 120 кандидатов наук. Его ученики высококвалифицированные врачи, многие из которых Заслуженные деятели науки, Лауреаты Премий Правительства РФ, заведующие кафедрами, лабораториями, отделами, клиниками, профессора, члены-корреспонденты РАМН. Его ученики с бесконечным уважением и любовью отзываются о своем Учителе.

Глубокоуважаемый Юрий Петрович, искренне поздравляем Вас с юбилеем, желаем здоровья, семейного благополучия и творческих успехов!

*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.