

# Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Клод Моне, 1899

Том 10 | №4 | 2013

## *В номере*

Европейские рекомендации 2013 г. по лечению артериальной гипертензии

О распространенности артериальной гипертензии на примере крупного города

Коагулогические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Влияние климатических факторов на пациентов с артериальной гипертензией

Современные возможности медикаментозной терапии артериальной гипертензии

Инновации в лечении легочной артериальной гипертензии



**Системные Гипертензии**  
Том №10, №4, 2013  
**System Hypertension**  
Vol. №10, №4, 2013

**Главный редактор журнала**

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

**Зам. главного редактора**

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

**Научный редактор**

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

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

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

Полнотекстовые версии всех номеров журнала размещены на сайте  
[www.con-med.ru](http://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](http://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](mailto: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

**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](mailto:media@con-med.ru)

**Электронная версия:** [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

**Директор:** Т.Л. Скоробогат ([tatiana@con-med.ru](mailto:tatiana@con-med.ru))

**Менеджер по работе с ключевыми клиентами:**  
Н.А. Зуева ([nelly@con-med.ru](mailto: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](mailto: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 V. Nedogoda, MD, PhD (Volgograd)

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

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

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

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

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

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

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

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

**Редакционный совет**

Р.С. Карпов (Томск)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

О.А. Кисляк (Москва)

А.Н. Рогоза (Москва)

М.В. Леонова (Москва)

Г.И. Симонова (Новосибирск)

А.Ю. Литвин (Москва)

Ю.Н. Сиренко (Киев)

Т.В. Мартынюк (Москва)

В.В. Скибицкий (Краснодар)

В.А. Невзорова (Владивосток)

С.Н. Терещенко (Москва)

Ю.П. Никитин (Новосибирск)

А.В. Туев (Пермь)

М.Ю. Огарков (Кемерово)

Т.В. Тюрина

Е.В. Ощепкова (Москва)

(Ленинградская область)

Н.Б. Перепеч (Санкт-Петербург)

И.И. Чукаева (Москва)

Т.А. Петричко (Хабаровск)

С.С. Якушин (Рязань)

# Содержание

## КАРДИОЛОГИЯ

Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии

5

Место блокаторов рецепторов ангиотензина в лечении артериальной гипертензии согласно последним рекомендациям (2013 г.) Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению артериальной гипертензии  
И.И.Чукаева, М.В.Соловьева, С.Н.Литвинова

27

Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа. И.Е.Чазова, И.А.Трубачева, Ю.В.Жернакова, Е.В.Ощепкова, В.Н.Серебрякова, В.С.Кавешников, Р.С.Карпов

30

Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии: возможности урапидила

Т.Е.Морозова, Т.Б.Андрущишина, Д.Г.Шмарова

38

Современные подходы к комбинированной терапии артериальной гипертензии. Д.А.Напалков, А.В.Жиленко

44

Коагулогические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции взрослого населения Томска

А.Б.Добровольский, Е.В.Титаева, Е.Б.Яровая, А.Н.Сторожилова, Ю.В.Жернакова, Е.В.Ощепкова, Е.П.Панченко, И.А.Трубачева, В.Н.Серебрякова, В.С.Кавешников, И.Е.Чазова, Р.С.Карпов

50

Современные возможности медикаментозной терапии артериальной гипертензии. Место кандесартана

О.Л.Барбараш, В.В.Кашталап

55

Влияние климатических факторов на пациентов с артериальной гипертензией, в том числе в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и/или бронхиальной астмой. И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова, Ю.А.Долгушева, Б.М.Назаров, О.Ю.Агапова, О.А.Сивакова, П.В.Галицин, А.В.Рвачева, Т.В.Кузнецова, В.Б.Бейлина, Г.А.Ткачев, Е.И.Казначеева, К.А.Зыков

59

Сравнительный анализ терапии «типичной практикой» и фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией и нарушением функции почек. С.В.Шиганов, В.В.Баев, А.П.Шулбаев

66

## КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Риоцигуат – первый лекарственный препарат инновационного класса стимуляторов гуанилатциклазы для лечения больных легочной артериальной гипертензией. И.Е.Чазова, Т.В.Мартынюк

70

## ОБЗОРЫ

Лерканидипин – антагонист кальция III поколения: обзор эффективности в терапии артериальной гипертензии

В.С.Задонченко, Г.Г.Шехян, А.А.Ялымов, С.И.Варенцов

76

Клинико-фармакологические аспекты применения метопролола. Г.С.Аникин, И.М.Чернова, В.Г.Винокуров

80

## НОВОСТИ

Летняя школа по артериальной гипертензии 2013 г. в Португалии. О.А.Архипова, И.В.Старостин

84

# Contents

## CARDIOLOGY

2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

5

Place of angiotensin receptor blockers in the treatment of hypertension according to the latest recommendations of the 2013 European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) for the treatment of hypertension

I.I.Chukaeva, M.V.Solovieva, S.N.Litvinova

27

The prevalence of arterial hypertension as a risk factor of cardiovascular diseases in one of the cities in Siberian Federal District

I.E.Chazova, I.A.Trubacheva, Yu.V.Zhernakova, E.V.Oshchepkova, V.N.Serebriakova, V.S.Kaveshnikov, R.S.Karpov

30

Rational pharmacotherapy of hypertension. Urapidil potential. T.E.Morozova, T.B.Andruschishina, D.G.Shmarova

38

Modern approaches to combined therapy of arterial hypertension. D.A.Napalkov, A.V.Zhilenko

44

Coagologic risk factors of heart disease in the adult population of Tomsk. A.B.Dobrovolsky, E.V.Titaeva, E.B.Yarovaya, A.N.Storozhilova, Yu.V.Zhernakova, E.V.Oshchepkova, E.P.Panchenko, I.A.Trubacheva, V.N.Serebriakova, V.S.Kaveshnikova, I.E.Chazova, R.S.Karpov

50

Modern possibilities of hypertension drug therapy. Candesartan and its place in the therapy. O.L.Barbarash, V.V.Kashtalap

55

The effects of climate in patients with arterial hypertension, including in combination with chronic obstructive pulmonary disease and/or bronchial asthma. I.E.Chazova, L.G.Ratova, Y.A.Dolgusheva, B.M.Nazarov, O.Y.Agapova, O.A.Sivakova, P.V.Galitsin, A.V.Rvacheva, T.V.Kuznetsova, V.B.Beilina, G.A.Tkachev, E.I.Kaznacheeva, K.A.Zykov

59

The comparative analysis of therapy by «typical practice» and the fixed combination perindopril and indapamide an arterial hypertension with kidney insufficiency. S.V.Shiganov, V.V.Baev, A.P.Shulbayev

66

## CARDIOPULMONOLOGY

Riociguat as the first innovative guanylatecyclase stimulators class drugs for pulmonary arterial hypertension patients treatment

I.E.Chazova, T.V.Martynyuk

70

## REVIEWS

Lercanidipine as a calcium antagonist of the third generation: a review of effectiveness in the hypertension treatment

V.S.Zadionchenko, G.G.Shekhyan, A.A.Yalymov, S.I.Varentsov

76

Clinico-pharmacological aspects of metoprolol use. G.S.Anikin, I.M.Chernova, V.G.Vinokurov

80

## NEWS

Summer School on hypertension 2013 in Portugal. O.A.Arkipova, I.V.Starostin

84

# 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 кардиологического общества (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. Böhm (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), B. 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.

**Key words:** hypertension, blood pressure, blood pressure measurement, cardiovascular complications, cardiovascular risk, device therapy, follow-up, guidelines, lifestyle, organ damage.

---

*Продолжение. Начало опубликовано в журнале «Системные гипертензии» № 3, 2013.*

---

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.

## 6. Подходы к лечению в особых ситуациях

### 6.1 «Гипертония «белого халата»

Если доказательных данных в пользу медикаментозной терапии больных АГ 1 степени низкого и среднего риска немного (см. раздел 4.2.3), то данных по «гипертонии белого халата» еще меньше. Никогда, ни в одном рандомизированном исследовании не изучался вопрос, ведет ли назначение антигипертензивных препаратов таким пациентам к уменьшению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. На сегодня информация ограничена в основном анализом подгруппы больных в Европейском исследовании систолической гипертензии (SYSTEUR). На основании небольшого числа клинических событий в нем был сделан вывод, что у лиц с «гипертонией белого халата» фармакотерапия снижает амбулаторное АД и сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в меньшей степени, чем у больных стойкой АГ [468].

Сориентироваться в отношении лечения в индивидуальных случаях помогут следующие соображения. У пациентов с «гипертонией белого халата» часто обнаруживаются метаболические факторы риска и определенная степень бессимптомного поражения органов-мишеней (см. раздел 3.1.3), наличие которых повышает сердечно-сосудистый риск. У этих пациентов с высоким риском и «гипертонией белого халата», в дополнение к надлежащему изменению образа жизни, может быть целесообразной медикаментозная терапия. И немедикаментозная, и медикаментозная терапия могут рассматриваться также при нормальных значениях амбулаторного АД в сочетании с повышенными значениями домашнего АД (или наоборот), так как это состояние также характеризуется повышенным сердечно-сосудистым риском [105]. Если дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска нет, можно ограничиться только изменением образа жизни. Однако за таким решением должно последовать тщательное динамическое наблюдение (включая периодическое внеофисное мониторирование АД), так как у лиц с «гипертонией белого халата» внеофисное АД часто выше, чем у настоящих нормотоников, а также потому, что пациенты с «гипертонией белого халата» имеют повышенный риск поражения органов-мишеней и прогрессирования в диабет и стойкую АГ (см. раздел 3.1.3). Необходимо также учитывать, что, в связи с высокой распространенностью «гипертонии белого халата» (особенно при мягкой и умеренной АГ), она почти наверняка была хорошо представлена в исследованиях антигипертензивных препаратов, где критерием терапии служило снижение офисного АД. Рекомендации по тактике лечения «гипертонии белого халата» представлены далее.

### 6.2 Маскированная гипертензия

Изолированная амбулаторная, или маскированная, АГ диагностируется нечасто, так как при нормальных значениях АД в клинике довольно редко проводится амбулаторное или домашнее измерение АД. Если же такой диагноз поставлен, необходимо рекомендовать и мероприятия по коррекции образа жизни, и антигипертензивную фармакотерапию, так как многократно было установлено, что маскированная АГ сопровождается сердечно-сосудистым риском, близким к таковому при офисной и внеофисной АГ [109, 112, 117, 469]. Как при принятии решения о назначении лечения, так и в ходе динамического наблюдения следует обращать внимание на метаболические факторы риска и поражение органов-мишеней, так как эти состояния при маскированной гипертензии встречаются гораздо чаще, чем у лиц с нормальным АД. Эффективность антигипертензивной терапии следует оценивать с помощью СМАД и/или ДМАД.

### 6.2.1 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения «гипертонии белого халата» и маскированной гипертензии

Тактика лечения при «гипертонии белого халата» и маскированной гипертензии		
Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
У лиц с «гипертонией белого халата» терапевтическое вмешательство целесообразно ограничивать только изменением образа жизни, но за таким решением должно последовать тщательное динамическое наблюдение	IIa	C
У больных «гипертонией белого халата» с более высоким сердечно-сосудистым риском, обусловленным метаболическими нарушениями или бессимптомным поражением органов-мишеней, может быть целесообразной медикаментозная терапия, в дополнение к изменению образа жизни	IIb	C
При маскированной АГ целесообразно назначать как изменение образа жизни, так и антигипертензивную медикаментозную терапию, так как неоднократно установлено, что АГ этого типа характеризуется сердечно-сосудистым риском, очень близким к таковому при офисной и внеофисной АГ	IIa	C

<sup>a</sup>Класс рекомендации. <sup>b</sup>Уровень доказательности.

### 6.3 Больные пожилого и старческого возраста

В предыдущих разделах (4.2.5 и 4.3.3) мы упоминали о существовании надежных доказательств пользы от снижения АД с помощью антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста, но только у тех, у кого исходное САД превышало 160 мм рт. ст. и затем было снижено до уровня <150, но не <140 мм рт. ст. Следовательно, рекомендация по снижению САД до <150 мм рт. ст. у лиц пожилого и старческого возраста с уровнем САД >160 мм рт. ст. имеет высокий уровень доказательности. Однако антигипертензивная терапия может быть целесообразной и при значениях САД >140 мм рт. ст. и целевом уровне <140 мм рт. ст. Это относится, по крайней мере, к больным пожилого и старческого возраста моложе 80 лет, если они находятся в удовлетворительном общем состоянии и хорошо переносят терапию.

Прямых доказательств эффекта антигипертензивной терапии у больных старше 80 лет на момент подготовки рекомендаций ESH/ESC 2007 г. еще не было. Затем были опубликованы результаты исследования гипертензии у очень старых пациентов (HYVET) [287], в котором сравнивали активную терапию (диуретик индапамид, при необходимости – с добавлением ингибитора АПФ периндоприла) с плацебо у лиц старше 80 лет с исходным САД >160 мм рт. ст. Было получено значительное снижение числа основных сердечно-сосудистых событий и общей смертности при целевых значениях САД <150 мм рт. ст. (в реальности среднее достигнутое САД составило 144 мм рт. ст.). В исследовании HYVET специально набирали больных, находившихся в хорошем состоянии физического и психического здоровья, исключая из него больных и ослабленных пациентов, которых так много среди восьмидесятилетних. Кроме того, из него исключались больные с клинически значимой оргостатической гипотонией. Продолжительность наблюдения была довольно короткой (средняя – 1,5 года), так как исследование было прервано досрочно комитетом по мониторингу безопасности. В РКИ, продемонстрировавших положительное влияние антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста, применялись препараты разных классов, поэтому имеются доказательства пользы диуретиков [287, 449, 454, 470, 471], бета-блокаторов [453, 454], антагонистов кальция [451, 452, 460],

ингибиторов АПФ [460] и блокаторов рецепторов ангиотензина [450]. В трех исследованиях по изолированной систолической АГ применялся диуретик [449] или антагонист кальция [451, 452].

В мета-анализе проспективных исследований сравнивали эффекты разных антигипертензивных режимов у пациентов моложе и старше 65 лет. В нем не было найдено доказательств того, что разные классы препаратов имеют разную эффективность у молодых и пожилых больных [444].

### 6.3.1 Краткий обзор рекомендаций по тактике антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста

Тактика антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста			
Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Ссылки <sup>c</sup>
Существует солидная доказательная база, чтобы рекомендовать больным АГ пожилого и старческого возраста с уровнем САД $\geq 160$ мм рт. ст. снижение САД до уровня 140–150 мм рт. ст.	I	A	141, 265
У больных АГ в возрасте <80 лет, находящихся в удовлетворительном общем состоянии, антигипертензивная терапия может считаться целесообразной при САД $\geq 140$ мм рт. ст., а целевые уровни САД могут быть установлены <140 мм рт. ст., при условии хорошей переносимости терапии	IIb	C	–
У больных старше 80 лет с исходным САД $\geq 160$ мм рт. ст. рекомендуется снижать САД до уровня 140–150 мм рт. ст., при условии, если они находятся в удовлетворительном состоянии физического и психического здоровья	I	B	287
У ослабленных больных пожилого и старческого возраста рекомендуется оставлять решение об антигипертензивной терапии на усмотрение лечащего врача, при условии наблюдения за клинической эффективностью лечения	I	C	–
Когда больной АГ, получающий антигипертензивную терапию, достигает 80 лет, целесообразно продолжать эту терапию, если она хорошо переносится	IIa	C	–
У больных АГ пожилого и старческого возраста могут использоваться любые антигипертензивные препараты, хотя при изолированной систолической АГ предпочтительны диуретики и антагонисты кальция	I	A	444, 449, 451, 452

САД – систолическое артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия.  
<sup>a</sup>Класс рекомендации. <sup>b</sup>Уровень доказательности.  
<sup>c</sup>Ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

### 6.4 Молодые больные

Молодым пациентам с умеренным повышением АД практически невозможно дать рекомендации, которые бы основывались непосредственно на доказательных данных интервенционных исследований, так как исходы у таких па-

циентов наступают через много лет. Недавно были опубликованы результаты важного шведского обсервационного исследования у 1,2 млн мужчин, которых первично обследовали в среднем возрасте 18,4 года, на момент оценки пригодности к военной службе, а затем наблюдали в течение 24 лет (медиана) [472]. Связь САД с общей смертностью носила U-образный характер, с надиром примерно на 130 мм рт. ст., а связь с сердечно-сосудистой смертностью была непрерывной (чем выше АД, тем выше риск). У этих молодых мужчин (не имевших жестких, пораженных заболеванием артерий) связь ДАД с общей и сердечно-сосудистой смертностью была даже сильнее, чем САД, с явным пороговым значением около 90 мм рт. ст. Около 20% общей смертности этих молодых мужчин объяснялось именно уровнем ДАД. Иногда у молодых больных АГ может первым отмечаться изолированное повышение ДАД. Несмотря на отсутствие данных РКИ о пользе антигипертензивной терапии для этих молодых пациентов, фармакотерапия может быть у них целесообразной и, особенно при наличии других факторов риска, АД следует снижать до уровня менее 140/90 мм рт. ст. Совсем иная ситуация может складываться у молодых пациентов с повышением САД на плечевой артерии при нормальных показателях ДАД (<90 мм рт. ст.). Как обсуждалось в разделах 3.1.6 и 4.2.4, иногда у них бывает нормальное центральное САД, и их можно наблюдать, рекомендуя только изменения в образе жизни.

### 6.5 Женщины

Женщины в РКИ по АГ составляют 44% [473], но лишь в 24% всех сердечно-сосудистых исследований результаты приводятся с разбивкой по полу [474–475]. Анализ результатов 31 РКИ в зависимости от пола выявил одинаковое снижение АД у мужчин и женщин, без каких-либо признаков гендерных различий в органопротекции при снижении АД. Не было получено также и никаких данных, что режимы лечения на основе ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, блокаторов рецепторов ангиотензина или диуретиков/бета-блокаторов у пациентов одного пола эффективнее, чем у пациентов другого пола [445].

В связи с возможной тератогенностью, необходимо избегать назначения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина женщинам, способным к деторождению. Это относится и к алискирену, прямому ингибитору ренина, хотя ни одного случая применения алискирена при беременности не описано.

#### 6.5.1 Оральные контрацептивы

Прием оральных контрацептивов (ОК) сопровождается небольшим, но значимым повышением АД и развитием АГ примерно у 5% пользователей [476, 477]. Следует отметить, что в этих исследованиях применялись ОК прежнего поколения, с относительно высоким содержанием эстрогенов, по сравнению с таковым в современных препаратах (они содержат менее 50 мг эстрогенов, чаще всего 20–35 мг этинилэстрадиола, и малую дозу прогестинов второго или третьего поколения). После прекращения приема ОК риск развития АГ быстро падает и остается лишь немного повышенным у тех, кто ранее использовал ОК [2]. Сходные результаты позднее были получены в исследовании по профилактике терминального поражения почек и сосудов (PREVEND), в котором отдельно изучали ОК второго и третьего поколения [478]. В этом исследовании скорость экскреции альбумина с мочой после назначения ОК вначале повышалась, а после отмены ОК – падала. Дросперинон (в дозе 3 мг), новый прогестин с антиминералокортикоидным диуретическим эффектом, в комбинации с различными дозами этинилэстрадиола снижал САД на 1–4 мм рт. ст. в разных группах пациентов [479]. К сожалению, накапливается все больше данных о том, что применение дросперинона сопровождается более высоким риском венозных тромбозов, чем левоноргестрел (синтетического прогестогена второго поколения) [480].

Ассоциация между применением комбинированных ОК и риском инфаркта миокарда изучалась очень интенсивно, но полученные заключения противоречивы. В более ранних проспективных исследованиях постоянно выявлялся повышенный риск острого инфаркта миокарда среди женщин, принимавших ОК, особенно курящих, причем даже у тех, кто курил раньше и получал ОК [481]. Есть два исследования по типу «случай–контроль» с ОК второго и третьего поколения, но с противоречивыми результатами [482, 483]. В крупномасштабном шведском популяционном проспективном исследовании, в котором у большинства женщин, получавших ОК, это были препараты с малыми дозами эстрогенов и прогестинами второго и третьего поколений, не было найдено ассоциации ОК с повышением риска инфаркта миокарда [484]. Данные обсервационных исследований с применением только прогестогенсодержащих ОК не выявили повышения риска инфаркта миокарда [485].

Три отдельных мета-анализа, обобщивших более 30 исследований, показали, что у принимающих ОК женщин риск инсульта примерно в 2 раза выше, чем у не принимающих [486–488]. В израильском популяционном когортном исследовании прием ОК, содержащих дроспиренон, не сопровождался повышением риска ТИА и инсульта [489].

Данных по конечным точкам при использовании новейших средств гормональной контрацепции, не относящихся к оральным (инъекционным, местным, вагинальным), нет. Однако установлено, что применение трансдермальных пластырей и влагалищных колец сопровождается повышением риска венозного тромбоза, по сравнению с таковым у контрольных женщин того же возраста [490].

Хотя заболеваемость инфарктом миокарда и ишемическим инсультом в возрастной группе женщин, пользующихся ОК, низка и связанный с ОК абсолютный риск мал, он все же оказывает серьезное влияние на здоровье женщин в целом, так как 30–45% женщин репродуктивного возраста применяют ОК. Современные рекомендации подчеркивают необходимость тщательного выбора ОК и начала их приема после сопоставления риска и пользы у индивидуальной пациентки [491]. АД следует измерять с соблюдением всех правил, и одного значения АД недостаточно, чтобы диагностировать АГ [492]. Женщин в возрасте 35 лет и старше нужно обследовать для оценки сердечно-сосудистых факторов риска, включая АГ. Не рекомендуется применять ОК женщинам с неконтролируемой АГ. Отмена комбинированных ОК у женщин с АГ может улучшить контроль АД [493]. Курящим женщинам старше 35 лет ОК нужно рекомендовать с осторожностью [494].

### 6.5.2 Заместительная гормональная терапия

Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов не следует назначать для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [495]. Если они все же иногда назначаются относительно молодым женщинам в перименопаузе для устранения тяжелых симптомов климакса, то необходимо сопоставить преимущества с возможным риском ЗГТ [490, 496]. Вероятность повышения АД при проведении ЗГТ женщинам с АГ в менопаузе небольшая [497].

### 6.5.3 Беременность

Патология, сопровождающаяся повышением АД при беременности, недавно была проанализирована в рекомендациях ESC по ведению сердечно-сосудистых заболеваний по время беременности [498] и в документах других организаций [499]. В отсутствие РКИ рекомендации можно давать только на основе мнения экспертов. Все согласны, что при тяжелой гипертонии во время беременности (САД >160 или ДАД >110 мм рт. ст.) медикаментозная терапия требуется и приносит пользу. Однако при небольшом и умеренном повышении АД (<160/110 мм рт. ст.) при беременности, вне зависимости от того, была

АГ до беременности или возникла на ее фоне, польза антигипертензивной терапии не установлена, кроме снижения риска развития тяжелой АГ [500]. В международных и национальных рекомендациях указаны разные пороговые значения для начала терапии и разные целевые значения АД при беременности. Выдвинутое в рекомендациях ESH/ESC 2007 г. [2] предложение о целесообразности медикаментозной терапии у всех беременных женщин со стойким повышением АД до уровня >150/95 мм рт. ст. подтверждается последними данными из США, которые отражают усиливающуюся тенденцию к госпитализациям, связанным с беременностью, по поводу инсульта, особенно в послеродовом периоде, в период с 1994 по 2007 г. [501]. Кроме того, это предложение подтверждается анализом частоты инсульта у женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией [502]. Несмотря на отсутствие данных, рабочая группа 2013 г. еще раз подтверждает: врачи должны рассматривать раннее начало антигипертензивной терапии при значениях АД >140/90 мм рт. ст. у женщин (I) с гестационной АГ (с протеинурией или без нее), (II) с уже имеющейся АГ, с наложившейся на нее гестационной АГ, или (III) с АГ и бессимптомным поражением органов-мишеней или наличием симптомов на любом сроке беременности. После публикации предыдущих рекомендаций [2] никакой дополнительной информации по антигипертензивным препаратам, которые можно назначать беременным женщинам с АГ, не появилось, поэтому в силе остаются рекомендации использовать метилдопу, лабеталол и нифедипин – единственный антагонист кальция, реально изучавшийся при беременности. Бета-блокаторы (которые могут вызывать задержку роста плода на ранних сроках беременности) и диуретики (при уже имеющемся снижении объема циркулирующей плазмы) следует использовать с осторожностью. Как упоминалось выше, необходимо категорически избегать применения всех препаратов, влияющих на РАС (ингибиторы АПФ, БРА, ингибиторы ренина). В неотложных случаях (преэклампсия) препаратом выбора является внутривенно вводимый лабеталол; кроме того, можно использовать нитропруссид натрия или нитроглицерин в виде внутривенной инфузии.

Существуют большие расхождения во взглядах на эффективность малых доз аспирина для профилактики преэклампсии. Несмотря на то, что в крупном мета-анализе сообщалось о небольшом профилактическом эффекте аспирина в отношении преэклампсии [503], в результате двух других самых последних анализов были сделаны противоположные выводы. Rossi и Mullin, опираясь на обобщенные данные примерно по 5000 женщин из группы высокого риска и 5000 женщин из группы низкого риска преэклампсии, сообщили об отсутствии профилактического действия малых доз аспирина [504]. Vujold и соавт. [505], обобщив данные по более чем 11 000 женщин, включенным в РКИ малых доз аспирина у беременных, пришли к выводу, что у женщин, начавших терапию раньше 16 недель беременности, отмечалось значимое и выраженное снижение относительного риска преэклампсии (относительный риск 0,47) и тяжелой преэклампсии (относительный риск 0,09) по сравнению с контролем [505]. Имея такие расхождения в данных, разумно порекомендовать следующее: женщинам с высоким риском преэклампсии (АГ во время предыдущей беременности, ХБП, аутоиммунные заболевания типа системной красной волчанки или антифосфолипидного синдрома, диабет 1 или 2 типа, хроническая АГ) или с более чем одним фактором умеренного риска преэклампсии (первая беременность, возраст старше 40 лет, интервал между беременностями более 10 лет, ИМТ >35 кг/м<sup>2</sup> на первом визите, семейный анамнез преэклампсии и многочисленные беременности) можно рекомендовать прием аспирина по 75 мг/сут, начиная с 12-й недели беременности и до родов при условии низкого риска желудочно-кишечных кровотечений.

### 6.5.4 Отдаленные сердечно-сосудистые осложнения гестационной гипертензии

В связи с сердечно-сосудистым и метаболическим стрессом беременность представляет собой уникальную возможность оценить пожизненный риск у конкретной женщины; преэклампсия может быть ранним индикатором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В недавно опубликованном мета-анализе было установлено, что женщины с анамнезом преэклампсии имеют почти вдвое больший риск развития ишемической болезни сердца, инсульта и венозных тромбоемболий в ближайшие 5–15 лет после беременности [506]. Риск развития АГ повышается почти в 4 раза [507]. Женщины с ранней преэклампсией (родоразрешение до 32 недель беременности), с мертворождением или замедлением роста плода относятся к группе наивысшего риска. Факторами риска до беременности по развитию АГ являются: старший возраст матери, повышение АД, дислипидемия, ожирение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, антифосфолипидный синдром и нарушение толерантности к глюкозе. Патология гипертонического круга признается важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [495]. По этой причине для снижения риска развития будущих сердечно-сосудистых заболеваний после родов следует рекомендовать изменение образа жизни, регулярные измерения АД и оценку метаболических факторов риска.

### 6.5.5 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения гипертензии у женщин

Тактика лечения артериальной гипертензии у женщин			
Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
Заместительная гормональная терапия и модуляторы эстрогеновых рецепторов не рекомендуются и не должны назначаться для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Если рассматривается их назначение женщине относительно молодого возраста в перименопаузе для устранения тяжелых симптомов климакса, то необходимо взвесить пользу и потенциальный риск	III	A	495, 496
При тяжелой гипертензии у беременных (САД > 160 мм рт. ст. или ДАД > 110 мм рт. ст.) рекомендуется медикаментозная терапия	I	C	–
Медикаментозная терапия также может быть целесообразной у беременных со стойким повышением АД до $\geq 150/95$ мм рт. ст., а также у пациенток с АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. при наличии гестационной АГ, субклинического поражения органов-мишеней или симптомов	IIb	C	–
Женщинам с высоким риском преэклампсии целесообразно назначать малые дозы аспирина с 12-й недели беременности и вплоть до родов, при условии низкого риска желудочно-кишечных кровотечений	IIb	B	503, 504, 505
У женщин, способных к деторождению, не рекомендуется и следует избегать назначения блокаторов РАС	III	C	–

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
Предпочтительными антигипертензивными препаратами при беременности являются метилдопа, лабетолол и нифедипин. В неотложных случаях (преэклампсия) целесообразно внутривенно вводить лабетолол или проводить внутривенную инфузию нитропрусида	IIa	B	498
АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, РАС – ренин-ангиотензиновая система, САД – систолическое артериальное давление. <sup>а</sup> Класс рекомендации. <sup>б</sup> Уровень доказательности. <sup>с</sup> Ссылки, подтверждающие уровень доказательности.			

### 6.6 Сахарный диабет

Высокое АД часто встречается при диабете 1 и 2 типа; нередко отмечается и маскированная АГ [121], поэтому у больных диабетом с кажущейся нормотонией полезной диагностической процедурой может оказаться суточное амбулаторное мониторирование АД. В предыдущих разделах (4.2.6 и 4.3.4) упоминалось, что в общей популяции четких доказательств преимуществ от начала антигипертензивной фармакотерапии при уровнях САД < 140 мм рт. ст. (высокое нормальное АД) не существует, как нет и доказательств преимуществ при выборе целевых значений АД < 130 мм рт. ст. Это обусловлено отсутствием подходящих исследований, в которых эти вопросы изучались бы надлежащим образом. Остается также неясным, нужно ли начинать лечение раньше и выбирать более низкие целевые значения АД при наличии диабетических микроангиопатий (нефропатии, ретинопатии, нейропатии). Лечение может отсрочить развитие или уменьшить выраженность микроальбуминурии, но исследования у больных диабетом, как с нормальным АД, так и с АГ, не смогли убедительно показать, что уменьшение протеинурии сопровождается также снижением твердых сердечно-сосудистых конечных точек (см. также раздел 6.9) [274, 276, 329]. Ни у больных с нормальным или высоким АД в исследовании активного контроля диабета и сосудистой патологии: контролируемая оценка Претеракса и Диамикрона-МВ (ADVANCE) [508], ни у больных диабетом 1 типа с нормальным АД в исследовании кандесартана при диабетической ретинопатии (DIRECT) [509] не было обнаружено влияния антигипертензивной терапии на диабетическую ретинопатию. Наконец, антигипертензивные препараты не оказывают существенного влияния на нейропатию [510]. Следовательно, доказательные рекомендации заключаются в том, чтобы начинать медикаментозную антигипертензивную терапию у всех больных диабетом со средним САД > 160 мм рт. ст. Терапия также настоятельно рекомендуется больным диабетом с уровнем САД > 140 мм рт. ст., при этом целью должно быть стойкое снижение АД до уровня < 140 мм рт. ст. Как говорилось в разделе 4.3.4.1, целевые значения ДАД ниже 80–85 мм рт. ст. подтверждаются результатами исследований HOT и Бриганского проспективного исследования диабета (UKPDS) [290, 293]. Насколько ниже 140 мм рт. ст. должно быть целевое значение САД у больных диабетом, неясно, так как только в двух крупных исследованиях было показано снижение частоты сердечно-сосудистых конечных точек при диабете при снижении САД до < 140 мм рт. ст. (реально достигнутый средний уровень САД в них составил 139 мм рт. ст.) [270, 275]. Сравнение снижения частоты сердечно-сосудистых событий в разных исследованиях указывает на то, что, при одинаковой разнице САД, польза от более интенсивного снижения САД постепенно уменьшается, если эта разница в САД находится у нижней границы диапазона 139–130 мм рт. ст. [314]. Доказательные данные против снижения САД < 130 мм рт. ст. были получены в исследовании ACCORD [295], в не предусмотренном протоколом анализе разных РКИ и в национальном обсервационном исследовании-регистре в Швеции, что позволяет предполагать отсутствие

дальнейшего увеличения пользы при снижении АД ниже 130 мм рт. ст. [326, 511, 512]. Больные диабетом с протеинурией обсуждаются в разделе 6.9.

Антигипертензивные препараты следует выбирать с учетом их эффективности и переносимости. В соответствии с результатами мета-анализа могут использоваться все классы антигипертензивных средств [394], однако выбор лекарства для конкретного пациента должен учитывать сопутствующие заболевания, чтобы индивидуализировать терапию. Поскольку добиться контроля АД при диабете труднее [324], большинство пациентов во всех исследованиях получали комбинированную терапию, и именно комбинированная терапия чаще всего бывает целесообразной при лечении больных диабетом с АГ. Поскольку ингибиторы РАС сильнее влияют на протеинурию (см. раздел 6.9) [513], по-видимому, целесообразно включать в комбинацию либо ингибитор АПФ, либо БРА. Однако следует избегать назначения двух блокаторов РАС одновременно (включая ингибитор ренина алискирен) больным из группы высокого риска, так как это ухудшает показатели исходов, как показали исследования ALTTUDE и ONTARGET [433, 463]. Полезны и тиазиды, и тиазидоподобные диуретики, которые часто применяются вместе с ингибиторами РАС. Показана и польза антагонистов кальция, особенно в комбинации с блокатором РАС. Хотя бета-блокаторы потенциально ухудшают чувствительность к инсулину, они являются полезной составляющей комбинированной терапии для контроля АД, особенно у больных с ИБС и сердечной недостаточностью.

### 6.6.1 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных диабетом

Тактика лечения АГ у больных диабетом			
Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
В то время как назначение антигипертензивной медикаментозной терапии больным диабетом с САД $\geq$ 160 мм рт. ст. является обязательным, настоятельно рекомендуется начинать фармакотерапию также при САД $\geq$ 140 мм рт. ст.	I	A	275, 276, 290–293
У больных диабетом рекомендуется целевое значение САД $<$ 140 мм рт. ст.	I	A	270, 275, 276, 295
У больных диабетом рекомендуется целевое значение ДАД $<$ 85 мм рт. ст.	I	A	290, 293
У больных диабетом рекомендуется и можно использовать все классы антигипертензивных препаратов. Возможно, предпочтительны блокаторы РАС, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии	I	A	394, 513
Рекомендуется подбирать препараты индивидуально с учетом сопутствующих заболеваний	I	C	–
Одновременное назначение двух блокаторов РАС не рекомендуется, и у больных диабетом его следует избегать	III	B	433

ДАД – диастолическое артериальное давление, РАС – ренин-ангиотензиновая система, САД – систолическое артериальное давление. <sup>а</sup>Класс рекомендации. <sup>б</sup>Уровень доказательности. <sup>с</sup>Ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

### 6.7 Метаболический синдром

Существуют различные критерии определения метаболического синдрома, что связано с разными определениями центрального ожирения, хотя в 2009 г. было пред-

ставлено так называемое «гармонизированное определение» [514]. В настоящее время мнение о том, что метаболический синдром является полезной клинической концепцией, оспаривается главным образом потому, что оказалось трудно доказать, что он что-то добавляет к прогностической силе своих отдельных факторов [515, 516]. Высокое нормальное АД и АГ представляют собой частый возможный компонент метаболического синдрома [517], хотя сам синдром можно диагностировать и без повышения АД. Это соответствует известному факту, что АГ, высокое нормальное АД и «гипертония белого халата» часто сопровождаются увеличением окружности талии и инсулинорезистентностью. Существование АГ с метаболическими нарушениями увеличивает общий риск, поэтому рекомендацию (раздел 4.2.3) назначать антигипертензивные препараты (после адекватного периода изменения в образе жизни) пациентам с АД $>$ 140/90 мм рт. ст. нужно с особой тщательностью внедрять у больных АГ с метаболическими нарушениями. Нет никаких доказательств, что препараты, снижающие АД, положительно влияют на сердечно-сосудистые исходы у лиц с метаболическим синдромом и высоким нормальным АД [277, 278]. Так как метаболический синдром часто можно рассматривать как состояние «предиабета», предпочтительны блокаторы РАС и антагонисты кальция, поскольку они потенциально улучшают – или, по крайней мере, не ухудшают – чувствительность к инсулину. В то же время, бета-блокаторы (кроме вазодилатирующих бета-блокаторов) [407–409] и диуретики следует считать лишь дополнительными препаратами и назначать их преимущественно в малых дозах. При использовании диуретиков необходимо подумать о дополнительном назначении калийсберегающего препарата [409], так как есть данные, что гипокалиемия ухудшает толерантность к глюкозе [518]. Всем лицам с метаболическим синдромом рекомендуются изменения в образе жизни, в частности, снижение массы тела и увеличение физической активности. Это будет улучшать не только АД, но и метаболические компоненты данного состояния и отсрочит развитие диабета [369, 519, 520].

### 6.7.1 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных гипертензией с метаболическим синдромом

Тактика лечения больных АГ с метаболическим синдромом			
Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
Всем лицам с метаболическим синдромом нужно рекомендовать изменение образа жизни, в частности, снижение массы тела и физическую активность. Эти меры не только снижают АД, но и улучшают метаболические компоненты синдрома и замедляют развитие диабета	I	B	369, 519, 520
Поскольку метаболический синдром может считаться «предиабетическим» состоянием, предпочтительно использовать антигипертензивные препараты, которые могут улучшить или, по крайней мере, не ухудшают чувствительность к инсулину, такие как блокаторы РАС и антагонисты кальция. Бета-блокаторы (кроме вазодилатирующих бета-блокаторов) и диуретики следует рассматривать только как дополнительные препараты, предпочтительно в комбинации с калийсберегающим диуретиком	Ila	C	–

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Ссылки <sup>c</sup>
Больным АГ с метаболическими нарушениями рекомендуется особенно тщательно подходить к назначению антигипертензивных препаратов при АД > 140/90 мм рт. ст., после адекватного периода изменений в образе жизни, и поддерживать АД на уровне < 140/90 мм рт. ст.	I	B	141
При метаболическом синдроме с высоким нормальным АД антигипертензивные препараты назначать не рекомендуется	III	A	277, 278

АД – артериальное давление, РАС – ренин-ангиотензиновая система.  
<sup>a</sup>Класс рекомендации. <sup>b</sup>Уровень доказательности.  
<sup>c</sup>Ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

### 6.8 Обструктивное апноэ сна

Эта проблема недавно стала предметом согласительного документа ESH и Европейского респираторного общества [521]. Ассоциация между обструктивным апноэ сна и АГ хорошо документирована, особенно применительно к ночной АГ. По-видимому, обструктивное апноэ сна отвечает за большую долю случаев повышения АД или отсутствия его снижения в ночное время. Хотя проспективных исследований по связи обструктивного апноэ сна с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями и общей смертностью немного, по-видимому, эта ассоциация более сильна для инсульта, чем для ИБС, и становится слабой для обструктивного апноэ сна легкой и средней степени тяжести [521]. Вопрос о том, нужно ли больным с резистентной АГ систематически проводить мониторинг сердечно-сосудистых и дыхательных показателей во время ночного сна, остается открытым. Анализ соотношения стоимости и эффективности этих мероприятий не проводился. В настоящее время, прежде чем прибегать к этим сложным методам, необходимо выполнить СМАД и доказать патологию АД в ночное время, либо нужно провести ночную оксиметрию. Поскольку обструктивное апноэ сна связано с ожирением, обычно при нем рекомендуют снижение массы тела и физические нагрузки, но, к сожалению, крупномасштабные контролируемые исследования по этому вопросу отсутствуют [521]. Эффективным вмешательством для уменьшения выраженности обструктивного апноэ сна является CPAP-терапия (создание непрерывного положительного давления в дыхательных путях аппаратным методом). Однако, судя по результатам четырех проведенных мета-анализов, длительная CPAP-терапия очень слабо влияет на амбулаторное АД (снижение на 1–2 мм рт. ст.) [522–525]. Это может объясняться низкой приверженностью пациентов этой сложной процедуре и ограниченной длительностью динамического наблюдения. Недавно проведенное исследование с длительностью наблюдения более 3 лет не выявило различий в АД или в использовании препаратов между больными с апноэ, продолжавшими или прервавшими CPAP-терапию [526]. Однако в двух других недавно опубликованных проспективных исследованиях было установлено следующее: (i) у пациентов с нормальным АД и обструктивным апноэ сна за 12 лет наблюдения риск развития АГ существенно увеличился [527], (ii) риск впервые возникшей АГ у пациентов, применявших CPAP-терапию, был ниже [528], хотя эти преимущества, по-видимому, отмечались только у пациентов с дневной сонливостью [527].

В заключение следует отметить, что, несмотря на возможное влияние обструктивного апноэ сна на состояние здоровья, хорошо спланированных исследований по его лечению слишком мало. Необходимо срочно изучить два вопроса: действительно ли обструктивное апноэ сна повышает сердечно-сосудистый риск АГ и может ли длительная терапевтическая коррекция обструктивного апноэ сна привести к снижению АД и частоты сердечно-сосудистых событий [529].

### 6.9 Диабетическая и недиабетическая нефропатия

В обсервационных исследованиях выявлена прямая и прогрессирующая связь между АД и прогрессированием ХБП вплоть до развития ТСБП [530]. Кроме того, в общей популяции мужчин-японцев высокое нормальное АД ассоциировалось с повышенной распространенностью ХБП [531]. Аналогичным образом в мета-анализе интервенционных исследований у больных недиабетической нефропатией прогрессирование ХБП коррелировало с достигнутым АД, причем самое медленное прогрессирование отмечалось у больных с уровнем САД на фоне терапии в диапазоне 110–119 мм рт. ст. [532]. К сожалению (см. раздел 4.3.4.3), эти обсервационные данные не подтверждаются результатами трех исследований, в которых больные ХБП рандомизировали на более низкие (<125–130 мм рт. ст.) или более высокие (<140 мм рт. ст.) целевые значения АД [304–306]. Никакой разницы в частоте почечной недостаточности или смертности между двумя группами не было, за исключением периода последующего динамического наблюдения в одном из этих двух исследований, где в группе, изначально рандомизированной на достижение более низкого АД, было зарегистрировано меньше случаев ТСБП и смертей у больных с протеинурией [307, 308, 313]. У больных с диабетическим или недиабетическим поражением почек следует снижать САД до уровня <140 мм рт. ст. При наличии явной протеинурии можно стремиться к значениям <130 мм рт. ст., при условии регулярного контроля рСКФ.

Недавно опубликованный мета-анализ показал, что у больных ТСБП, находящихся на диализе, снижение САД и ЛАД сопровождается уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности [533]. Однако информации по абсолютным значениям достигнутого АД не было представлено, и снижение смертности отмечалось только у больных с сердечной недостаточностью. Следовательно, дать рекомендацию по точному значению целевого АД невозможно.

Уменьшение протеинурии (как микроальбуминурии, так и явной протеинурии) является общепризнанной целью терапии, так как анализ наблюдательных данных из РКИ показывает, что изменение экскреции белка с мочой является предиктором неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [534–536]. И опять-таки в исследованиях с рандомизацией пациентов на более или менее агрессивное снижение протеинурии не было получено надежных доказательств того, что это влияет на сердечно-сосудистые или почечные исходы. Несколько РКИ четко показали, что блокада РАС эффективнее уменьшает альбуминурию, чем плацебо или другие антигипертензивные препараты, как при диабетической, так и при недиабетической нефропатии и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [513, 537], а также эффективно предотвращает первое появление микроальбуминурии [329, 538]. Ни одно из этих исследований не обладало достаточной статистической мощностью для оценки влияния на сердечно-сосудистые конечные точки.

Для достижения целевого АД обычно требуется комбинированная терапия, и блокаторы РАС следует сочетать с другими антигипертензивными средствами. Раздел анализа исследования ACCOMPLISH показал, что комбинация ингибитора АПФ с антагонистом кальция более эффективна, чем комбинация с тиазидным диуретиком,

предотвращает удвоение уровня креатинина в сыворотке и ТСБП, хотя не столь заметно снижает протеинурию [539]. Как указывалось в разделе 6.6, комбинация диуретиков РАС в целом не рекомендуется, хотя потенциально и сильнее снижает протеинурию [433, 463]. При ХБП нельзя рекомендовать антагонисты минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокатором РАС, из-за риска резкого ухудшения функции почек и гиперкалиемии [540]. Если креатинин сыворотки достигает 1,5 мг/дл или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, то тиазидные диуретики заменяют петлевыми.

### 6.9.1 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных гипертензией с нефропатией

Тактика лечения больных АГ с нефропатией			
Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
Целесообразно снижать САД до уровня <140 мм рт. ст.	IIa	B	303, 313
При наличии протеинурии может быть целесообразным снижение САД до уровня менее <130 мм рт. ст., при условии регулярного контроля рСКФ	IIb	B	307, 308, 313
Блокаторы РАС более эффективно уменьшают альбуминурию, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны больным АГ с микроальбуминурией или протеинурией	I	A	513, 537
Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии; рекомендуется комбинировать блокаторы РАС с другими антигипертензивными препаратами	I	A	446
Хотя комбинация двух блокаторов РАС более эффективно уменьшает протеинурию, использовать ее не рекомендуется	III	A	331, 433, 463
При ХБП нельзя рекомендовать антагонисты альдостерона, особенно в комбинации с блокатором РАС, в связи с риском резкого ухудшения функции почек и гиперкалиемии	III	C	-

АД – артериальное давление, РАС – ренин-ангиотензиновая система, ХБП – хроническая болезнь почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление.  
<sup>а</sup>Класс рекомендации. <sup>б</sup>Уровень доказательности.  
<sup>с</sup>Ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

### 6.9.2 Хроническая болезнь почек 5D стадии (терминальной)

АГ всегда обнаруживается у больных на гемодиализе и существенно влияет на выживаемость. Подробные указания по ведению высокого АД у больных на гемодиализе даны в рекомендациях научных нефрологических сообществ, поэтому здесь приводится только несколько общих положений. Во-первых, крайне важно для ведения больных на гемодиализе точное и правильное измерение

АД. Однако АД до сеанса гемодиализа может не отражать средний уровень АД у конкретного больного. Вот почему вопрос о том, когда и где нужно измерять АД, имеет особое значение. Четко доказано, что АД, самостоятельно измеренное в домашних условиях, более информативно, чем показатели АД перед сеансом гемодиализа. Во-вторых, в этом контексте АД, к которому следует стремиться на фоне лечения у больных на гемодиализе, четко не установлено. Особую трудность представляет тот факт, что большие колебания натрия и воды в организме делают АД особенно вариабельным и что степень снижения АД может зависеть больше от таких осложнений, как кардиомиопатия, нежели от медикаментозного контроля АД. В-третьих, гемодиализным больным можно назначать все антигипертензивные препараты, кроме диуретиков, при этом их дозы зависят от гемодинамической нестабильности и способности конкретного препарата проходить через диализные мембраны. Следует избегать назначения препаратов, препятствующих адаптации гомеостаза к уменьшению объема циркулирующей жидкости (которая и так уже сильно страдает при почечной недостаточности), чтобы свести к минимуму вероятность гипотонии во время быстрого и интенсивного снижения объема крови на фоне процедуры диализа.

РКИ в ситуации гемодиализа проводят редко, и их следует всячески поощрять. Более продолжительный или более частый диализ может решить проблемы с гемодинамикой, возникающие в связи с ограничением соли и краткостью сеанса гемодиализа [541].

## 6.10 Цереброваскулярная болезнь

### 6.10.1 Острый инсульт

Тактика коррекции АД в острой фазе инсульта продолжает оставаться предметом обсуждения. Результаты небольшого исследования по контролю АД сразу же после инсульта (СНИПС) позволили предположить положительный эффект от назначения лизиноприла или атенолола больным с острым инсультом и уровнем САД >160 мм рт. ст. [542]. Такой же вывод был сделан в исследовании выживаемости при назначении кандесартана цилексетила в остром периоде инсульта (ACCESS) [543], которое свидетельствовало о положительном эффекте применения кандесартана в течение 7 дней после острого инсульта. Эта последняя гипотеза была адекватно протестирована в исследовании блокатора рецепторов к ангиотензину кандесартана для лечения острого инсульта (SCAST) более чем у 2000 пациентов в остром периоде инсульта [544]. Результаты исследования SCAST в отношении функциональных исходов инсульта и сердечно-сосудистых конечных точек, включая повторный инсульт, оказались нейтральными, и никакой подгруппы, где лечение приносило бы значимую пользу, выделить не удалось. В недавно вышедшем обзоре представлен интересный анализ данных из этой нелегкой области [545].

### 6.10.2 Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе

В разделах 4.2.6 и 4.3.4.2 упоминались результаты трех крупных плацебо-контролируемых РКИ антигипертензивной терапии у больных с недавно перенесенным (но не острым) инсультом или ТИА [279, 296, 297], давшие несколько противоречивые данные. Пока нет никаких доказательств того, что если начать лечение при высоком нормальном АД, то это поможет предотвратить повторный инсульт. Точно так же не получено доказательных данных о необходимости снижения САД до уровня <130 мм рт. ст.

Так как предотвращение инсульта – это наиболее постоянное преимущество антигипертензивной терапии, которое выявлено почти во всех крупных РКИ с применением разных схем медикаментозной терапии, то для профилактики инсульта подходят любые режимы, обеспечивающие эффективное снижение АД [546]. Мета-анализы и мета-регрессионные анализы позволяют предполагать,

что несколько более эффективными в профилактике инсульта, возможно, являются антагонисты кальция [284, 395, 421]. Однако в двух исследованиях по вторичной профилактике инсульта с этой целью успешно применялся диуретик или диуретик в комбинации с ингибитором АПФ [279, 296]. В отдельных исследованиях и в мета-анализах более выраженные цереброваскулярные протективные эффекты описаны также для БРА в сравнении с рядом других препаратов [547, 548].

### 6.10.3 Когнитивная дисфункция и очаги в белом веществе головного мозга

Важное значение АГ как предиктора сосудистой деменции было недавно подтверждено в тщательно выполненном в Японии обсервационном исследовании [549]. Однако данные о том, как на развитие деменции влияет снижение АД, очень немногочисленны и противоречивы. Раздел исследования HUYET, посвященный когнитивным функциям у больных АГ старше 80 лет, пролил мало света на эту проблему, так как длительность динамического исследования была недостаточной, и мета-анализ, куда вошло это исследование, констатировал очень небольшое улучшение [550]. Необходимо безотлагательное проведение исследований по профилактике когнитивной дисфункции и замедлению развития деменции при уже начавшихся когнитивных нарушениях. Хотя известно, что очаги в белом веществе (гиперинтенсивные фокусы на МРТ) ассоциированы с повышенным риском инсульта, когнитивного снижения и деменции (см. раздел 3.7.5), нет почти никакой информации о том, можно ли с помощью антигипертензивной терапии повлиять на их эволюцию. Результаты небольшого раздела исследования PROGRESS и недавно проведенного проспективного обсервационного исследования позволяют предполагать, что предотвратить развитие гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга путем снижения АД в принципе возможно [551, 552], но это требует верификации в крупном РКИ.

### 6.10.4 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных гипертонией и цереброваскулярной болезнью

Тактика лечения больных АГ с цереброваскулярной болезнью			
Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
В первую неделю после острого инсульта антигипертензивное вмешательство не рекомендуется, независимо от уровня АД, хотя при очень высоких значениях САД следует действовать по клинической ситуации	III	B	544, 545
Больным АГ, в анамнезе у которых имеется ТИА или инсульт, рекомендуется антигипертензивная терапия, даже если исходное САД находится в диапазоне 140–159 мм рт. ст.	I	B	280, 296
Для больных АГ, в анамнезе у которых имеется ТИА или инсульт, целевые значения САД целесообразно устанавливать на уровне <140 мм рт. ст.	Ia	B	280, 296, 297
У больных АГ старческого возраста, в анамнезе у которых имеется ТИА или инсульт, значения САД, при которых назначается антигипертензивная терапия, а также целевые значения могут быть несколько выше	Ib	B	141, 265

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
Для профилактики инсульта рекомендуются любые схемы антигипертензивной терапии, которые обеспечивают эффективное снижение АД	I	A	284

АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ТИА – транзиторная ишемическая атака.  
<sup>а</sup>Класс рекомендации. <sup>б</sup>Уровень доказательности.  
<sup>с</sup>Ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

## 6.11 Болезни сердца

### 6.11.1 Ишемическая болезнь сердца

В развитие ИБС вносят свой вклад несколько факторов риска, но уровень АД в широком и непрерывном диапазоне его значений – один из наиболее важных, причем кривая его ассоциации с ИБС становится более крутой, начиная с САД около 140 мм рт. ст. Исследование влияния потенциально модифицируемых факторов риска инфаркта миокарда в 52 странах (INTERHEART) показало, что в общей популяции примерно 50% риска инфаркта миокарда обусловлено дислипидемией, а около 25% обусловлено АГ [553]. Несколько факторов риска ИБС, и особенно САД и ДАД, находятся в тесной связи с ИМТ [554], – факт, подчеркивающий необходимость воспрепятствовать современному резкому возрастанию распространенности ожирения в общей популяции.

В разделах 4.2.6 и 4.3.4.2 упоминалось, что результаты РКИ по антигипертензивной терапии не принесли убедительных доказательств, что целевое САД у больных АГ с клинически манифестной ИБС должно быть на уровне <130 мм рт. ст. Точно так же нет убедительных доказательств того, что антигипертензивную терапию следует начинать при высоком нормальном АД. Напротив, в некоторые корреляционные анализы, заставившие подозревать существование J-образной связи между достигнутым АД и сердечно-сосудистыми конечными точками, входил большой процент больных ИБС [317, 318, 322, 323]. По этой причине не без оснований можно предполагать, что если J-образная кривая действительно существует, она может, в частности, характеризовать именно больных с обструкцией коронарных артерий. Рекомендация о снижении САД до уровня <140 мм рт. ст. получила косвенное подтверждение в ходе не запланированного протоколом анализа результатов международного исследования верапамила МВ/Т и трандолаприла (INVEST) (все больные в нем страдали ИБС). Оно показало, что частота конечных точек находится в обратной связи со стабильным контролем САД (т.е. <140 мм рт. ст.) в ходе повторных посещений врача для динамического наблюдения [436].

Что касается того, какие препараты лучше назначать больным АГ, то существуют доказательные данные о более выраженном преимуществе бета-блокаторов после недавно перенесенного инфаркта миокарда [284]. В этой ситуации с успехом применялись также ингибиторы АПФ [555, 556]. В последующем можно пользоваться любыми антигипертензивными средствами [284]. Предпочтение следует отдавать бета-блокаторам и антагонистам кальция, по крайней мере в том случае, если у пациента есть симптомы стенокардии.

### 6.11.2 Сердечная недостаточность

АГ – ведущий фактор риска развития сердечной недостаточности, которая сейчас относится к почти столь же частым осложнениям АГ, как и инсульт [557]. Профилактика сердечной недостаточности – это проявление наибольшей пользы антигипертензивной медикаментозной терапии [395], в том числе у лиц самого старческого возраста [287]. Этот эффект подтвержден для диуретиков, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ и БРА, а вот антаго-

нисты кальция в сравнительных исследованиях были явно менее эффективны, по крайней мере там, где их назначали вместо диуретиков [395]. В исследовании ALLHAT [448] ингибитор АПФ оказался менее эффективным, чем диуретик, но дизайн исследования подразумевал первоначальную отмену диуретика, поэтому небольшой избыток ранних эпизодов сердечной недостаточности мог быть результатом этой отмены. В исследованиях режима превентивной терапии для эффективной профилактики вторичных инсультов (PROFESS) и в ходе рандомизированной оценки телмисартана у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, не переносящих ингибиторы АПФ (TRANSCEND) [297, 558], блокатор рецепторов ангиотензина не снижал частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности ниже показателя в группе плацебо (эти пациенты получали препараты, не блокирующие PAC). В исследовании ONTARGET [463] блокатор рецепторов ангиотензина оказался менее эффективным, чем ингибитор АПФ, хотя и статистически незначимо.

Хотя в анамнезе у больных сердечной недостаточностью часто имеется АГ, после развития сердечной недостаточности с нарушением функции левого желудочка повышение АД может исчезнуть. В этой категории пациентов не проведено ни одного РКИ, которое было бы специально направлено на изучение эффектов снижения АД (из большинства исследований антигипертензивной терапии больные сердечной недостаточностью обычно исключались). Данные в пользу назначения этим больным бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, БРА и антагонистов минералокортикоидных рецепторов были получены в исследованиях, где их назначали для устранения избыточной стимуляции сердца симпатическими нервными стимулами и PAC, а не для снижения АД (в ряде этих исследований показатели АД даже не были указаны) [411]. В мета-анализе 10 проспективных обсервационных исследований у больных сердечной недостаточностью было установлено, что более высокое САД ассоциировано с лучшими исходами [559].

АГ более типична для больных сердечной недостаточностью с нормальной фракцией выброса левого желудочка. Однако в исследованиях с конечными точками, куда специально включали именно таких больных, неконтролируемая АГ встречалась редко, так как эти пациенты получали массивную фоновую терапию. В одном из этих исследований – исследовании ирбесартана при сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией (I-PRESERVE) [560] – блокатор рецепторов ангиотензина ирбесартан не уменьшал частоту сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо. Однако рандомизированная терапия была назначена для оптимизации предшествующей антигипертензивной терапии (включая ингибиторы АПФ у 25% больных), а исходное АД равнялось лишь 136/76 мм рт. ст., что еще острее ставит вопрос о том, получим ли мы дополнительные преимущества при снижении САД до уровня много ниже 140 мм рт. ст.

### 6.11.3 Фибрилляция предсердий

АГ – самое распространенное сопутствующее заболевание у пациентов с фибрилляцией предсердий как в Европе, так и в США [561]. Даже высокое нормальное АД ассоциировано с развитием фибрилляции предсердий [562], а АГ, вероятно, является ее обратимым этиологическим фактором [154]. Связь АГ и антигипертензивной терапии с фибрилляцией предсердий недавно обсуждалась в опубликованном мнении рабочей группы ESH [563].

Больных АГ с фибрилляцией предсердий нужно обследовать на предмет риска тромбозов, с расчетом балла, о котором говорится в последних рекомендациях ESC [561]. В отсутствие противопоказаний большинством таких больных должны получать пероральные антикоагулянты для профилактики инсульта и других эмболий [564, 565]. Современная терапия основана на применении антагонистов витамина К, однако показано, что новые препараты – либо прямые ингибиторы тромбина (дабигатран),

либо ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, аписксан) – не уступают варфарину, а иногда и превосходят его [561, 563]. Их можно считать перспективными «новичками» в этой области терапии, хотя их значение вне рамок клинических исследований еще требуется продемонстрировать. Хороший контроль АД у пациентов, получающих антикоагулянты, обладает дополнительным преимуществом в виде снижения частоты кровотечений [566].

У большинства пациентов с фибрилляцией предсердий имеется высокая частота сокращений желудочков [565]. Больным с фибрилляцией предсердий и высокой частотой желудочковых сокращений в качестве антигипертензивных средств рекомендуются бета-блокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция.

Фибрилляция предсердий повышает общую смертность, частоту инсультов, сердечной недостаточности и госпитализаций. Следовательно, крайне желательна профилактика или отсрочка развития новых случаев фибрилляции предсердий [154]. В ходе вторичных видов анализа исследований у больных ГЛЖ и АГ было установлено, что блокатор рецепторов ангиотензина (лозартан, валсартан) более эффективно предотвращает развитие первого эпизода фибрилляции предсердий, чем бета-блокатор (атенолол) или антагонист кальция (амлодипин), что совпадает с результатами аналогичного анализа у больных сердечной недостаточностью [567–571]. Однако это не подтвердилось в ряде более поздних исследований у больных высоким риском с клинически манифестным атеросклерозом, например, в исследованиях PROFESS и TRANSCEND [297, 558]. Кроме того, ирбесартан не улучшал выживаемость в исследовании клопидогреля и ирбесартана для профилактики сосудистых событий при фибрилляции предсердий (ACTIVE I) у больных с фибрилляцией предсердий [572]. Блокаторы рецепторов ангиотензина не предотвращали рецидивы пароксизмальной или персистирующей фибрилляции предсердий (исследование кандесартана в профилактике рецидива фибрилляции предсердий [CAPRAF, 573], исследование итальянской группы по оценке выживаемости после инфаркта миокарда – фибрилляции предсердий [GISSI-AF, 574] и исследование антагониста ангиотензина II при пароксизмальной фибрилляции предсердий [ANTIPAF, 575]). С учетом неоднородности существующих данных было высказано предположение, что положительные эффекты блокаторов рецепторов ангиотензина могут ограничиваться предотвращением только дебюта фибрилляции предсердий у больных АГ со структурной патологией сердца, например, гипертрофией или дисфункцией левого желудочка, либо у больных с высоким общим риском, не имеющих в анамнезе эпизодов фибрилляции предсердий [568, 576]. У больных сердечной недостаточностью профилактике фибрилляции предсердий способствуют бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов [577, 578]. Это предположение косвенно подтверждается результатами анализа базы данных по общей практике в Великобритании, содержащей более 5 млн историй болезни. Данный анализ показал, что применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина сопровождалось более низким риском фибрилляции предсердий, чем лечение антагонистами кальция [579]. То же самое было показано для бета-блокаторов при сердечной недостаточности. Следовательно, эти антигипертензивные препараты следует считать предпочтительными в плане профилактики начала фибрилляции предсердий у больных АГ с поражением сердца.

### 6.11.4 Гипертрофия левого желудочка

В пересмотренных рекомендациях ESH от 2009 г. обобщались доказательные данные, которые объясняют, почему ГЛЖ, особенно концентрическая, сопровождается сердечно-сосудистым риском более 20% в ближайшие 10 лет (т.е. высоким сердечно-сосудистым риском) [141]. Ряд более мелких исследований, и в частности исследование LIFE [330], показали, что уменьшение ГЛЖ тесно связано со снижением АД. В рандомизированных сравнительных

исследованиях было установлено, что при одинаковом снижении АД ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и антагонисты кальция более эффективны, чем бета-блокаторы [580]. В исследовании LIFE, куда отбирались только больные АГ с ГЛЖ, уменьшение массы левого желудочка на фоне лечения сопровождалось достоверным снижением числа сердечно-сосудистых событий [261]. Этот вопрос далее обсуждается в разделе 8.4.

### 6.11.5 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных гипертензией с заболеваниями сердца

Тактика лечения больных АГ с заболеваниями сердца			
Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
У больных АГ с ИБС целевым значением САД целесообразно считать <140 мм рт. ст.	Ia	B	141, 265
Больным АГ, недавно перенесшим инфаркт миокарда, рекомендуются бета-блокаторы. При других проявлениях ИБС можно назначать любые антигипертензивные препараты, но предпочтительны бета-блокаторы и антагонисты кальция, купирующие симптомы (при стенокардии)	I	A	284
Для снижения смертности и потребности в госпитализациях больным с сердечной недостаточностью или выраженной дисфункцией левого желудочка рекомендуется назначать диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и/или антагонисты минералокортикоидных рецепторов	I	A	411
Никаких доказательств пользы антигипертензивной терапии как таковой или какого-то конкретного препарата у больных сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса не существует. Однако таким больным, как и пациентам с АГ и систолической дисфункцией, целесообразно снижать АД примерно до 140 мм рт. ст. Кроме того, целесообразна терапия, направленная на устранение симптомов (диуретики для устранения застоя, бета-блокаторы – для купирования тахикардии и т.д.)	Ia	C	-
Больным из группы риска по впервые возникающей или рецидивирующей фибрилляции предсердий в качестве антигипертензивных средств целесообразно назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (а также бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, если одновременно имеется сердечная недостаточность)	Ia	C	-
Рекомендуется назначать антигипертензивные препараты всем больным с ГЛЖ	I	B	458
У больных с ГЛЖ целесообразно начинать лечение с одного из препаратов, продемонстрировавших более выраженное действие на обратное развитие ГЛЖ, т.е. ингибитора АПФ, блокатора рецепторов ангиотензина и антагониста кальция	Ia	B	580
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление. <sup>а</sup> Класс рекомендации. <sup>б</sup> Уровень доказательности. <sup>с</sup> Ссылки, подтверждающие уровень доказательности.			

## 6.12 Атеросклероз, артериосклероз и поражение периферических артерий

### 6.12.1 Атеросклероз сонных артерий

В рекомендациях ESH/ESC 2007 г. был сделан вывод, что снижение АД замедляет прогрессирование атеросклероза сонных артерий [2], однако антагонисты кальция здесь более эффективны, чем диуретики и бета-блокаторы [186], а ингибиторы АПФ более эффективны, чем диуретики [581]. Данных о том, оказывают ли антагонисты кальция более выраженный эффект на толщину КИМ сонных артерий, чем блокаторы рецепторов ангиотензина, очень мало.

### 6.12.2 Повышенная жесткость артерий

Все антигипертензивные препараты уменьшают жесткость артерий, так как снижение АД снижает нагрузку на жесткие компоненты артериальной стенки, что ведет к пассивному снижению СПВ. В недавно опубликованных мета-анализе и мета-регрессионном анализе РКИ было подтверждено, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина уменьшают СПВ [582, 583]. Однако из-за нехватки качественных РКИ с достаточной статистической мощностью остается неясным, превосходят ли эти препараты по своему влиянию на жесткость артерий другие антигипертензивные средства. Способность блокаторов РАС уменьшать жесткость артерий, о которой судят по СПВ, по-видимому, не зависит от их способности снижать АД [582–584]. Однако несмотря на то, что комбинация амлодипина с валсартаном снижала центральное САД более эффективно, чем комбинация амлодипина с ателололом, в исследовании EXPLOR обе комбинации уменьшали СПВ на 0,95 м/сек, без значимых различий на протяжении 24 недель [399]. Кроме того, в рандомизированном исследовании у больных мягкой и умеренной АГ годичная терапия вазодилатирующим бета-блокатором небивололом снижала центральное пульсовое давление больше, чем лечение бета-блокатором метопрололом, не обладающим вазодилатирующим эффектом. Существенной разницы между индексами усиления или каротидно-феморальной СПВ между двумя препаратами не было [406]. Улучшение артериальной жесткости было документировано и при длительной терапии [585]. Связь между уменьшением артериальной жесткости и снижением частоты сердечно-сосудистых событий была зафиксирована лишь в одном исследовании у ограниченного числа больных с поздними стадиями болезни почек [586].

### 6.12.3 Поражение периферических артерий

Проспективный обсервационный анализ результатов в исследовании UKPDS показывает, что у больных диабетом частота ампутаций и смертность, связанные с ППА, находится в сильной обратной связи с уровнем САД, достигнутым на фоне лечения [315, 587]. У больных с ППА выбор антигипертензивного препарата менее важен, чем реальный контроль АД [199]. В анализе подгрупп более чем 4000 пациентов с ППА, включенных в исследование по профилактике сердечных исходов (НОРЕ) [588], ингибиторы АПФ оказались более эффективными, однако в группе, получавшей ингибиторы АПФ, уровень АД был ниже, чем в группе сравнения.

Высказывались опасения, что применение бета-блокаторов у больных с ППА может ухудшить симптомы перемежающейся хромоты. Два мета-анализа исследований ППА у больных со слабо и умеренно выраженной ишемией нижних конечностей не подтвердили, что лечение бета-блокаторами сопровождается обострением симптомов ППА [589, 590].

У больных с ППА отмечается повышение частоты стеноза почечных артерий. Таким образом, этот диагноз нужно иметь в виду, если у таких пациентов имеет место резистентная АГ [587].

### 6.12.4 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных гипертонией с атеросклерозом, артериосклерозом и поражением периферических артерий

Тактика лечения больных АГ с атеросклерозом, артериосклерозом и поражением периферических артерий			
Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
При наличии атеросклероза сонных артерий целесообразно назначать антагонисты кальция и ингибиторы АПФ, так как эти препараты более эффективно замедляли прогрессирование атеросклероза, чем диуретики и бета-блокаторы	IIa	B	186, 581
Больным АГ с СПВ более 10 м/сек целесообразно назначать любые антигипертензивные препараты при условии стойкого снижения уровня АД до <140/90 мм рт. ст.	IIa	B	138, 582, 586
Больным АГ с ППА рекомендуется антигипертензивная терапия с достижением целевого АД <140/90 мм рт. ст., так как у них имеется высокий риск инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти	I	A	284
Хотя и при условии тщательного наблюдения, бета-блокаторы можно рассматривать для лечения АГ у больных с ППА, так как оказалось, что их применение не сопровождается обострением симптомов ППА	IIb	A	589, 590
<small>АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АД – артериальное давление, ППА – поражение периферических артерий, СПВ – скорость пульсовой волны. <sup>а</sup>Класс рекомендации. <sup>б</sup>Уровень доказательности. <sup>с</sup>Ссылки, подтверждающие уровень доказательности.</small>			

### 6.13 Половая дисфункция

Половая дисфункция у больных АГ встречается чаще, чем у лиц с нормальным АД, однако существующая информация относится в основном к мужчинам. Эректильная дисфункция считается независимым фактором риска и ранним диагностическим индикатором бессимптомного или клинически манифестного поражения органов-мишеней [591]. Следовательно, сбор полного анамнеза должен включать и оценку половой дисфункции. Изменение образа жизни может уменьшить степень эректильной дисфункции [592]. По сравнению с более старыми антигипертензивными средствами новые препараты (БРА, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и вазодилатирующие бета-блокаторы) не влияют или даже положительно влияют на эректильную функцию [593]. Больным АГ можно безопасно назначать ингибиторы фосфодиэстеразы-5, даже тем из них, которые получают несколько антигипертензивных препаратов (за исключением альфа-блокаторов и нитратов) [594], причем это может улучшить приверженность антигипертензивной терапии [595]. Исследования по влиянию АГ и антигипертензивной терапии на половую функцию женщин находятся в самом начале и должны всячески поощряться [596].

### 6.14 Резистентная гипертония

АГ считается резистентной к лечению, если адекватное изменение образа жизни в сочетании с терапией диуретиком и двумя другими антигипертензивными препаратами разных классов в адекватных дозах (антагонист минералокортикоидных рецепторов в этот список не входит) не позволяет снизить показатели САД и ДАД до <140 и 90 мм рт. ст. соответственно. В зависимости от по-

пуляции и качества медицинского обследования резистентная АГ, по имеющимся публикациям, имеет место у 5–30% всех больных АГ, причем ее истинная распространенность, вероятно, находится на уровне менее 10%. Резистентная АГ сопровождается высоким риском сердечно-сосудистых и почечных событий [597–600].

Резистентная АГ может быть истинной или всего лишь кажущейся, или ложной. Частой причиной ложной резистентной АГ является отсутствие приверженности пациента назначенной схеме лечения – удивительно частый феномен, который отвечает за неудовлетворительную частоту контроля АД во всем мире. Однако отсутствие контроля АД может также зависеть от (i) наличия реакции активации на процедуру измерения АД, с повышением офисного (но не внеофисного) АД (ii) использованием маленьких манжеток на полных руках, которые не обеспечивают достаточной компрессии сосуда и (iii) наличия псевдогипертонии, т.е. выраженной артериальной жесткости (более типичной для больных старческого возраста, особенно с выраженным кальцинозом артерий), которая препятствует адекватной компрессии плечевой артерии.

Истинная резистентная АГ может быть следствием: (I) особенностей образа жизни, ожирения, большой прибавки массы тела, злоупотребления алкоголем (даже в виде запоев), высокого потребления натрия (что за счет системной вазоконстрикции, задержки натрия и воды препятствует гипотензивному действию антигипертензивных средств), при ожирении – симпатикотонии, обусловленной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, (II) хронического приема вазопрессоров или веществ, способствующих задержке натрия, (III) обструктивного апноэ сна (обычно, но не всегда ассоциированного с ожирением) [521], вероятно, вследствие того, что ночная гипоксия, стимуляция хеморецепторов и нарушение сна могут оказывать продолжительное сосудосуживающее действие, (IV) не диагностированных вторичных форм АГ и (V) поздних необратимых стадий поражения органов-мишеней, особенно в виде нарушения функции почек или выраженного повышения соотношения стенка–просвет артерий или уменьшения растяжимости крупных артерий.

Надлежащие подходы к диагностике резистентной АГ требуют сбора подробного анамнеза конкретного больного (включая характеристики образа жизни), тщательного физикального, лабораторного и инструментального обследования для выявления сопутствующих факторов риска, поражения органов-мишеней, нарушения углеводного обмена и выраженных стадий нарушения функции почек, что препятствует через задержку натрия действию антигипертензивных средств. Всегда надо помнить о возможных вторичных причинах АГ: первичный гиперальдостеронизм, вероятно, встречается чаще, чем считали раньше [601], а атеросклеротические стенозы почечных артерий, как показано, довольно типичны для больных старческого возраста. Наконец, регулярно следует выполнять СМАД не только для исключения ложной резистентности, но и для лучшей количественной оценки повышения АД и того, как на него далее повлияет коррекция терапии [598, 602].

В клинической практике обнаружение низкой приверженности лечению может представлять особые трудности, потому что (i) больной может давать информацию, вводящую в заблуждение (ii) методы объективизации приверженности лечению малоприменимы в повседневной медицинской практике. Ключом к разгадке может быть неправильный образ жизни, а также выражаемое пациентом отрицательное отношение к медицине в целом. Наконец, врач может попробовать отменить все препараты, которые больной принимает в настоящее время, и возобновить лечение с более простой схемы, под тщательным медицинским наблюдением. Такой подход также помогает избежать бессмысленного приема

неэффективных препаратов. Хотя в большинстве европейских стран госпитализация по поводу АГ считается ненужной, для проверки влияния антигипертензивных препаратов на АД в условиях строгого наблюдения может потребоваться госпитализация на несколько дней.

Хотя при резистентной АГ можно добиться снижения АД путем дальнейшего увеличения дозы диуретика (см. далее), большинству пациентов с этим состоянием требуется более трех препаратов. Анализ подгрупп в крупномасштабных и обсервационных исследованиях показал, что препараты всех классов, чей механизм действия частично полностью отличается от механизма действия трех препаратов, которые больной уже получает, может снизить АД, по крайней мере, у некоторых лиц с резистентной АГ [603]. Описан хороший ответ на назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов, например, спиронолактона, даже в малых дозах (25–50 мг/сут), или эплеренона, альфа-1-блокатора доксазосина и на дальнейшее увеличение дозы диуретика [604–608], замену тиазидов или хлорталидон на петлевой диуретик при нарушении функции почек. Поскольку при рефрактерной АГ может быть увеличен объем циркулирующей крови [609], амилорид оказывает аддитивный эффект по отношению к ранее назначенному тиазидному или тиазидоподобному диуретику. Однако его прием может способствовать гиперкалиемии и противопоказан пациентам с выраженным снижением рСКФ. Ответ АД на спиронолактон или эплеренон может объясняться повышением уровней альдостерона в плазме, часто сопровождающим резистентную АГ, что связано либо с феноменом «ускользания» секреции альдостерона от раннего эффекта блокаторов РАС [610], либо с недиагностированным первичным гиперальдостеронизмом.

В отличие от ранней публикации [611] установлено, что антагонисты эндотелина не ведут к значимому снижению офисного АД при резистентной АГ; кроме того, их применение сопровождается существенной частотой побочных эффектов [612]. Новые препараты для снижения АД (донаторы оксида азота, антагонисты вазопрессина, ингибиторы нейтральной эндопептидазы, ингибиторы альдостеронсинтазы и т.д.) находятся на ранних стадиях клинической разработки [613]. Никаких других новаторских подходов к медикаментозной терапии резистентной АГ сейчас нет.

#### 6.14.1 Стимуляция барорецепторов каротидного синуса

Недавно были опубликованы данные о том, что постоянная электростимуляция нервных окончаний каротидного синуса посредством имплантированных стимуляторов снижает САД и ДАД у больных резистентной АГ [614–616]. Это снижение было довольно выраженным при очень высоких исходных значениях АД. Эффект распространялся на амбулаторные показатели АД и сохранялся до 53 месяцев [615]. Однако длительные наблюдения пока проведены за ограниченным числом пациентов, и для подтверждения эффективности этой методики требуются дополнительные данные по большему количеству больных с повышением АД, не отвечающим на многокомпонентную фармакотерапию. Хотя до настоящего времени описано лишь несколько местных побочных эффектов, причем обратимых (инфекция, повреждение нерва, невралгия языкоглоточного нерва и т.д.), для окончательного подтверждения безопасности метода нужна более объемная база данных. В настоящее время тестируются различные технические усовершенствования, уменьшающие неудобства хирургической имплантации стимулятора и увеличивающие продолжительность функционирования батарейки, обеспечивающей стимуляцию.

#### 6.14.2 Денервация почек

Все интенсивнее разрабатывается немедикаментозный подход к лечению резистентной АГ в виде двусто-

ронной денервации почечных нервов, идущих вдоль почечной артерии, методом радиочастотной абляции с помощью катетеров различного дизайна, которые вводятся путем чрескожной пункции бедренной артерии [617–621]. Денервация почек как метод обоснована важной ролью симпатической регуляции почечного сосудистого сопротивления, высвобождения ренина и реабсорбции натрия, повышенным симпатическим тонусом почки и других органов, характерным для больных АГ [622–624], а также прессорным эффектом афферентных почечных нервов, подтвержденным в эксперименте на животных [625, 626]. Данная процедура ведет к выраженному снижению офисного АД, сохраняющемуся через год, а у небольшого числа больных – через 2 и 3 года после проведения денервации. Амбулаторное и домашнее АД снижается не очень сильно; описано уменьшение потребности в антигипертензивных препаратах [627]. Получены также некоторые данные о дополнительной пользе метода в виде, например, уменьшения артериальной жесткости, обратного развития ГЛЖ и диастолической дисфункции, ренопротекции и улучшения толерантности к глюкозе [628–630]. За исключением редко возникающих проблем с катетеризацией (местная гематома, травма сосуда и т.д.), каких-либо серьезных осложнений или ухудшения функции почек описано не было.

В настоящее время метод денервации почек представляется перспективным, но нуждается в дополнительных адекватно спланированных длительных сравнительных исследованиях, которые позволили бы окончательно установить его безопасность и стойкую эффективность по сравнению с наилучшей медикаментозной терапией. Чтобы не выполнять эту процедуру больным с низкой вероятностью ответа, важно также понимать механизмы эффективности или неэффективности почечной денервации (особенности больного или неэффективная почечная симпатэктомия как таковая). За более подробной информацией можно обратиться к положению ESH по денервации почек [631].

#### 6.14.3 Другие инвазивные подходы

Научные исследования в этой области продолжают, в настоящий момент изучаются новые инвазивные процедуры. В качестве примеров можно привести создание артерио-венозной фистулы и хирургическую нейроваскулярную декомпрессию, которые, как было установлено, снижали АД в ряде случаев тяжелой резистентной АГ (вероятно, за счет уменьшения центральной симпатической гиперактивности); однако через 2 года эффект вмешательства ослабевал [632]. Появились новые катетеры, которые укорачивают процедуру почечной абляции и позволяют осуществить денервацию почек не радиочастотным методом, а, например, ультразвуковым. В целом почечная денервация и стимуляция барорецепторов каротидного синуса должны выполняться только больным резистентной АГ из группы очень высокого риска, после всестороннего подтверждения неэффективности дополнительного назначения антигипертензивных препаратов для контроля АД. Фундаментальное значение будет иметь ответ на вопрос, сопровождается ли снижение АД при использовании этих подходов уменьшением частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. На это указывают данные, недавно полученные в исследовании FEVER и в исследовании длительной антигипертензивной терапии валсартаном (VALUE): у больных, получающих многокомпонентную терапию, сердечно-сосудистый риск (i) был выше, если вначале они были рандомизированы на монотерапию (ii), не уменьшался в результате снижения АД [633, 634]. Эти данные ставят вопрос о возможной необратимости риска, который должен быть изучен надлежащим образом.

#### 6.14.4 Динамическое наблюдение при резистентной гипертензии

Больных резистентной АГ следует тщательно наблюдать. Офисное АД необходимо измерять часто, а амбулаторное АД – не реже одного раза в год. Целесообразно также частое домашнее измерение АД и ежегодное обследование для оценки состояния и функции внутренних органов (в частности, почек). Хотя терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов сопровождается относительно небольшим числом побочных эффектов, на фоне их приема следует часто определять уровни калия и креатинина в сыворотке, так как у этих больных может развиваться острое или хроническое нарушение функции почек, особенно при одновременном приеме блокатора РАС. До получения большего объема данных по отдаленной эффективности и безопасности денервации почек и стимуляции барорецепторов, внедрением этих процедур должны заниматься только опытные хирурги, а диагноз и динамическое наблюдение после этих процедур должны осуществляться в специализированных по АГ центрах [631].

#### 6.14.5 Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения больных резистентной гипертензией

Тактика лечения больных резистентной артериальной гипертензией			
Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
У больных резистентной АГ врачам рекомендуется проверить, оказывает ли множество препаратов, входящих в текущий режим полифармакотерапии у конкретного больного, гипотензивное действие, и при его отсутствии или минимальном эффекте – отменить их	I	C	–
В отсутствие противопоказаний целесообразно назначать антагонисты минералокортикоидных рецепторов, амилорид и альфа-блокатор доксазосин	IIa	B	604, 606, 607, 608
При неэффективности лекарственной терапии можно рассмотреть целесообразность инвазивных процедур, таких как денервация почек и стимуляция барорецепторов	IIb	C	–
До появления большего объема доказательных данных об отдаленной эффективности и безопасности денервации почек и стимуляции барорецепторов рекомендуется выполнять эти процедуры только руками опытных хирургов, а диагностику и динамическое наблюдение осуществлять только в специализированных центрах по АГ	I	C	–
Рекомендуется рассматривать возможность применения инвазивных методик только у больных с истинно резистентной АГ, с офисными показателями САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. и повышением АД, подтвержденным при СМАД	I	C	–
СМАД – суточное амбулаторное мониторирование артериального давления, АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление. <sup>а</sup> Класс рекомендации. <sup>б</sup> Уровень доказательности. <sup>с</sup> Ссылки, подтверждающие уровень доказательности.			

#### 6.15 Злокачественная гипертензия

Злокачественная АГ – это неотложная ситуация при АГ, которая клинически определяется как очень высокое АД, сопровождающееся ишемическим поражением органов-мишеней (сетчатки, почек, сердца или головного мозга). Хотя ее частота очень низка, абсолютное число новых случаев за последние 40 лет сильно не изменилось. Пятилетняя выживаемость после постановки диагноза злокачественной АГ значительно улучшилась (50 лет назад она была близка к нулю), возможно, в результате более ранней диагностики, снижения целевых значений АД и доступности новых классов антигипертензивных препаратов [635]. На фоне лечения поражение органов-мишеней может подвергаться обратному развитию, по крайней мере отчасти [636], хотя отдаленный прогноз остается плохим, особенно при выраженном ухудшении функции почек [637]. В связи с низкой встречаемостью данного состояния качественных контролируемых исследований с новыми препаратами не проводилось. Современная терапия базируется на препаратах, которые можно назначать внутривенно с титрованием дозы, что позволяет действовать быстро, но плавно, во избежание резкой гипотонии и усугубления ишемического поражения органов-мишеней. К внутривенно вводимым препаратам, которые чаще всего применяются у этих больных, относятся лабеталол, нитропруссид натрия, нитроглицерин, нитраты и фуросемид, однако у тяжелых больных врач должен подходить к лечению индивидуально. Если для коррекции задержки жидкости не хватает эффекта диуретиков, может помочь ультрагемофильтрация и временный диализ.

#### 6.16 Гипертонические кризы и неотложные состояния

К неотложным ситуациям при АГ относится выраженное повышение САД или ДАД (>180 мм рт. ст. или >120 мм рт. ст. соответственно), сопровождающееся угрозой или прогрессированием поражения органов-мишеней, например, выраженными неврологическими знаками, гипертонической энцефалопатией, инфарктом головного мозга, внутричерепным кровоизлиянием, острой левожелудочковой недостаточностью, острым отеком легких, расслоением аорты, почечной недостаточностью или эклампсией. Изолированное резкое повышение АД без признаков острого поражения органов-мишеней (гипертонические кризы), часто развивающееся на фоне перерыва в терапии, снижения дозы препаратов, а также тревоги, не относится к неотложным ситуациям и подлежит коррекции путем возобновления или интенсификации медикаментозной терапии и купирования тревоги. Недавно было высказано подозрение о возможном неблагоприятном влиянии максимальных цифр АД по сравнению с привычными показателями [435]. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения, а избыточной терапии следует избегать.

Лечение неотложных состояний при АГ зависит от вида сопутствующего поражения органов-мишеней и колеблется от невмешательства или крайне осторожного снижения АД при остром инсульте (см. раздел 6.10) до быстрого и агрессивного снижения АД при остром отеке легких или расслоении аорты. В большинстве других случаев врачам рекомендуется обеспечить быстрое, но неполное снижение АД в первые часы – менее чем на 25%, а затем осторожно продолжать дальнейшее снижение. При этом должны использоваться препараты, которые рекомендуются при злокачественной АГ, вначале внутривенно, а затем перорально (см. раздел 6.15). Все рекомендации в этой области, кроме рекомендаций для острого инсульта, основаны на опыте, так как РКИ, сравнивающие агрессивное и осторожное снижение АД, не проводились. Тактика лечения в каждом случае должна быть индивидуальной.

### 6.17 Периоперационное ведение гипертензии

Наличие АГ – одна из самых частых причин, почему откладывается необходимая операция, но нужно ли это делать – вопрос [638]. Возможно, более важно было бы классифицировать общий сердечно-сосудистый риск у кандидата на операцию [639]. Часто обсуждается вопрос о том, нужно ли продолжать антигипертензивную терапию непосредственно перед операцией. Необходимо избегать резкой отмены клонидина или бета-блокаторов из-за возможного «рикошетного» повышения АД или увеличения частоты сердечных сокращений. Применение обоих типов препаратов в периоперационном периоде можно продолжать, а если пациенты не могут принимать препараты перорально, то бета-блокаторы можно вводить парентерально, а клонидин – трансдермально. В день операции следует избегать применения диуретиков из-за возможного неблагоприятного действия в сочетании с уменьшением объема циркулирующей жидкости во время операции. Действие ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина также может усиливаться при связанном с операцией уменьшении объема циркулирующей жидкости; в день операции их не рекомендуется принимать и возобновить прием после восполнения жидкостей. Повышение АД после операции часто бывает связано с тревогой и болями после выхода из наркоза и проходит после купирования тревоги и болевого синдрома. Все эти предложения основаны только на практическом опыте (класс рекомендаций Ib, уровень доказательности C).

### 6.18 Реноваскулярная гипертензия

Стеноз почечных артерий атеросклеротической этиологии встречается относительно часто, особенно у больных старческого возраста, но редко прогрессирует до АГ или почечной недостаточности [640]. Продолжает дебатироваться вопрос, целесообразно ли выполнять больным АГ или почечной недостаточностью такие вмешательства, как (чаще всего) чрескожное стентирование почечной артерии. Имеется убедительная (хотя полученная не в контролируемых исследованиях) информация в пользу этой процедуры у больных относительно молодого возраста (в основном женщин) с неконтролируемой АГ при фибромускулярной гиперплазии (эффект в 82–100% случаев, рестеноз в 10–11%) [641] (класс Ia, уровень B). Однако вопрос становится в высшей степени противоречивым, если речь идет о реноваскулярной АГ атеросклеротического генеза. В двух ретроспективных исследованиях было описано улучшение (хотя не относящееся к смертности) у больных с двусторонним стенозом почечных артерий, осложненным повторными эпизодами острой сердечной недостаточности [642]. В отношении всех других ситуаций стеноза почечной артерии, несмотря на проведение нескольких контролируемых исследований, остается большая неопределенность касательно пользы ангиопластики и стентирования. В опубликованных до 2007 г. двух РКИ и 21 когортном исследовании не было сделано единого вывода об эффективности. Более позднее исследование ангиопластики и стентирования при поражении почечной артерии (ASTRAL), в которое вошли 806 пациентов, рандомизированных на ангиопластику или стентирование плюс медикаментозную терапию, в сравнении с только медикаментозной терапией, не дало никаких доказательств клинически значимого улучшения АД, функции почек или сердечно-сосудистых событий [643]. Сделать окончательные выводы из исследования ASTRAL нельзя в связи с некоторыми проблемами его дизайна (больных с абсолютными показаниями к вмешательству исключали из рандомизации) и недостаточной статистической мощности. В настоящее время это вмешательство при атеросклеротическом стенозе почечной артерии не рекомендуется, при условии, что в последние 6–12 месяцев функция почек оставалась стабильной и АГ удается контролировать с помощью адекватной медикаментозной терапии (класс II, уровень B). Адекватные схе-

мы фармакотерапии могут включать блокаторы РАС, за исключением двустороннего стеноза почечных артерий или одностороннего стеноза с признаками его функциональной значимости, установленными методом ультразвукового исследования или скинтиграфии.

### 6.19 Первичный гиперальдостеронизм

При подтвержденном одностороннем первичном гиперальдостеронизме, вызванном либо альдостеронпродуцирующей аденомой, либо односторонней гиперплазией надпочечника, методом выбора является односторонняя лапароскопическая адреналэктомия. Больным с двусторонним поражением надпочечников (идиопатическая гиперплазия надпочечников и двусторонние аденомы) показана терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов. Глюкокортикоидзависимый гиперальдостеронизм лечится малыми дозами глюкокортикоида длительного действия, например, дексаметазона.

Если диагноз и показания к адреналэктомии были основаны на селективном заборе венозной крови из надпочечников, то после операции по поводу одностороннего первичного гиперальдостеронизма улучшение концентрации калия в сыворотке в послеоперационном периоде отмечается почти у 100% больных [644]. Излечение АГ (которое определяется как АД < 140/90 мм рт. ст. без приема антигипертензивных средств) после односторонней адреналэктомии наступает примерно у 50% (диапазон: 35–60%) больных первичным гиперальдостеронизмом. Вероятность излечения выше у больных, имеющих не более одного родственника первой степени родства, страдающего АГ, у пациентов, до операции нуждавшихся не более чем в двух антигипертензивных препаратах, более молодых, с меньшей продолжительностью АГ и отсутствием сосудистого ремоделирования [645, 646].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) показаны больным с двусторонним поражением надпочечников, а также тем больным с односторонним первичным гиперальдостеронизмом, кому по каким-то причинам нельзя сделать операцию. Начальная доза спиронолактона должна составлять 12,5–25 мг/сут однократно. Необходимо установить минимальную эффективную дозу, очень постепенно повышая дозу до 100 мг/сут или более. Частота гинекомастии при приеме спиронолактона зависит от дозы, в то время как точная частота нарушения менструальной функции у пременопаузальных женщин, получающих спиронолактон, неизвестна. Чтобы избежать необходимости приема более высокой дозы спиронолактона, что может сопровождаться побочными эффектами, можно добавить малую дозу тиазидного диуретика, триамтерена или амилорида.

Эплеренон – более новый селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов, не обладающий антиандрогенными и прогестагенными свойствами, что снижает частоту побочных эффектов. Антагонистическая активность эплеренона составляет 60% от таковой спиронолактона. В связи с небольшой продолжительностью действия препарата его необходимо принимать несколько раз в сутки, с начальной дозы 25 мг 2 раза в сутки. В недавно проведенном 16-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании, в котором сравнивали антигипертензивный эффект эплеренона (по 100–300 мг 1 раз в сутки) и спиронолактона (по 75–225 мг 1 раз в сутки) при первичном гиперальдостеронизме, последний существенно превосходил эплеренон по степени снижения АД [647].

## 7. Коррекция сопутствующих факторов риска

### 7.1 Гиполипидемические препараты

У больных АГ, особенно с диабетом 2 типа или метаболическим синдромом, часто имеется атерогенная

дислипидемия, которая характеризуется повышением уровней триглицеридов и холестерина ЛНП и низким холестерином ЛВП [12, 13, 648]. Клиническая польза добавления статина к антигипертензивной терапии была четко установлена в группе гиполлипидемической терапии англо-скандинавского исследования сердечных исходов (ASCOT-LLA) [649], о котором говорилось в рекомендациях 2007 ESH/ESC 2007 г. [2]. Отсутствие статистически значимого улучшения в исследовании ALLHAT можно объяснить недостаточным снижением уровня общего холестерина (на 11% в ALLHAT и на 20% в ASCOT) [650]. Дальнейший анализ данных исследования ASCOT показал, что добавление статина к антигипертензивной терапии на основе амлодипина может снизить частоту главных сердечно-сосудистых конечных точек еще сильнее, чем добавление статина к терапии на основе атенолола [651]. Положительный эффект статинов у больных, уже перенесших сердечно-сосудистые события [целевой уровень холестерина ЛНП <3,0 ммоль/л (115 мг/дл)], подтвердился результатами интервенционного исследования розувастатина для обоснования применения статинов в целях первичной профилактики (JUPITER) [652]. Оно показало, что снижение холестерина ЛНП на 50% у больных с его исходными значениями <3,4 ммоль/л (130 мг/дл), но с повышенным С-реактивным белком снижало частоту сердечно-сосудистых событий на 44%. Это оправдывает применение статинов у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском.

Как подробно обсуждалось в последних рекомендациях ESC/EAS [653], есть убедительные доказательства того, что при наличии клинически манифестной ИБС необходимо назначать статины до достижения уровня холестерина ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) [654]. Положительные эффекты лечения статинами также были показаны у больных с инсультом в анамнезе, у которых целевые значения холестерина ЛНП находятся явно ниже 3,5 ммоль/л (135 мг/дл) [655]. Будет ли для них целевое значение <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) более адекватным – предмет будущих исследований. То же самое относится к больным АГ с низким и средним сердечно-сосудистым риском, у которых положительное влияние статинов четко не установлено [656].

## 7.2 Антитромбоцитарная терапия

Крупный мета-анализ, опубликованный в 2009 г., показал, что назначение аспирина для вторичной сердечно-сосудистой профилактики сопровождается намного большим снижением частоты основных сердечно-сосудистых конечных точек, чем абсолютное увеличение эпизодов массивных кровотечений [657]. Однако при первичной профилактике соотношение пользы и вреда другое, так как абсолютное снижение числа сердечно-сосудистых событий невелико и лишь ненамного превышает абсолютное увеличение числа массивных кровотечений. Более благоприятное соотношение риска и пользы от назначения аспирина для первичной профилактики изучалось в особых группах больных. В исследованиях по диабету до сих пор не удалось доказать положительное соотношение пользы и риска. В то же время в разделе исследования HOT, где больные АГ подразделялись в зависимости от величины рСКФ на момент рандомизации, была выявлена значимая тенденция к снижению основных сердечно-сосудистых событий и смертности при назначении аспирина, причем более выраженная при более низких значениях рСКФ. Этот положительный эффект был особенно заметным у больных АГ с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В этой группе больных риск кровотечений был небольшим по сравнению с улучшением сердечно-сосудистых конечных точек [658]. Аспирин следует назначать только при хорошем контроле АД.

В заключение можно еще раз подтвердить разумность рекомендаций ESH/ESC 2007 г. [2]: антитромбоцитарные

препараты, в частности малые дозы аспирина, следует назначать больным с контролируемой АГ, ранее перенесшим сердечно-сосудистые события. Эта терапия также целесообразна у больных АГ с нарушением функции почек или высоким сердечно-сосудистым риском. Аспирин не рекомендуется назначать больным АГ с низким и средним риском, у которых абсолютная польза и абсолютный вред получаются равными. Следует отметить, что недавно опубликованный мета-анализ исследований по первичной профилактике выявил меньшую частоту злокачественных новообразований и смертности в группах аспирина (но не варфарина) [659]. Если это подтвердится, то этот дополнительный эффект аспирина может сделать подходы к его применению более свободными. Применение малых доз аспирина для профилактики преэклампсии обсуждается в разделе 6.5.3.

## 7.3 Лечение гипергликемии

Коррекция гипергликемии в целях профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных диабетом изучалась в целом ряде исследований. У больных диабетом 1 типа исследование контроля диабета и осложнений (DCCT) убедительно показало, что интенсифицированная инсулинотерапия оказывает более выраженное васкулопротективное действие и снижает число клинических событий, чем традиционная терапия [660, 661]. Целью ряда крупномасштабных исследований у больных диабетом 2 типа было изучение вопроса, обеспечивает ли строгий контроль гликемии с помощью пероральных препаратов и/или инсулина более эффективную сердечно-сосудистую профилактику, чем менее строгий контроль гликемии. В исследовании UKPDS более строгий контроль гликемии предотвращал диабетические микроангиопатии, но не макрососудистые осложнения [662], за исключением подгруппы больных с ожирением, получавших метформин [663]. Адекватные целевые значения контроля гликемии недавно изучались в исследованиях ADVANCE [664], ACCORD [665] и в исследовании диабета ветеранской администрации (VADT) [666], в каждом из которых одна из групп была рандомизирована на очень низкие целевые значения HbA<sub>1c</sub> (<6,5 или 6,0%). Ни в одном из этих исследований не удалось показать значимое снижение частоты составной конечной точки, включавшей разные сердечно-сосудистые клинические события. Однако в ряде мета-анализов, проведенных некоторое время спустя, было подтверждено, что более интенсивный контроль гликемии, вероятно, снижает частоту нефатальных коронарных событий, инфаркта миокарда, нефропатии, но не инсультов, и не влияет на общую и сердечно-сосудистую смертность [667–669]. Однако, особенно в исследовании ACCORD, в группе с более низким целевым значением HbA<sub>1c</sub> наблюдалось увеличение частоты гипогликемий и повышение общей смертности. С учетом этих данных Американская ассоциация диабета (ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) [670] совместно выработали сходный сдержанный подход и порекомендовали врачам индивидуализировать цели лечения и избегать избыточно активной терапии у ослабленных больных высокого риска. Более строгий контроль гликемии (целевое значение HbA<sub>1c</sub> <7,0%) рекомендуется относительно молодым пациентам, с небольшой продолжительностью диабета, отсутствием или нерезко выраженными сосудистыми осложнениями и большой ожидаемой продолжительностью жизни. Менее строгий контроль углеводного обмена (HbA<sub>1c</sub> 7,5–8,0% или даже выше) рекомендуется ослабленным пациентам, с большим числом осложнений, особенно больным старческого возраста с когнитивными нарушениями и сниженной способностью самостоятельного ведения заболевания [670, 671]. За более подробной информацией следует обратиться к рекомендациям ESC/EASD по лечению диабета [672].

## 7.4 Краткий обзор рекомендаций по коррекции факторов риска, ассоциированных с гипертензией

Коррекция факторов риска, сопутствующих артериальной гипертензии			
Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Ссылки <sup>с</sup>
Рекомендуется назначать статины больным АГ со средним и высоким сердечно-сосудистым риском; целевое значение холестерина липопротеинов низкой плотности <3,0 ммоль/л (115 мг/дл)	I	A	649, 652
При наличии клинически манифестной ИБС рекомендуется назначение статинов и целевое значение холестерина липопротеинов низкой плотности <1,8 ммоль/л (70 мг/дл)	I	A	654
Антитромбоцитарная терапия, в частности малые дозы аспирина, рекомендуется больным АГ, уже перенесшим сердечно-сосудистые события	I	A	657
Целесообразно назначение аспирина больным АГ с нарушением функции почек или высоким сердечно-сосудистым риском, при условии хорошего контроля АД	IIa	B	658
Аспирин не рекомендуется назначать для сердечно-сосудистой профилактики больным АГ с низким и умеренным риском, у которых абсолютная польза и абсолютный вред такой терапии эквивалентны	III	A	657
У больных АГ с диабетом целевым показателем HbA <sub>1c</sub> на фоне антидиабетической терапии является <7,0%	I	B	670
У более ослабленных пациентов старческого возраста, с большой продолжительностью диабета, большим числом сопутствующих заболеваний и высоким риском целесообразны целевые значения HbA <sub>1c</sub> <7,5–8,0%	IIa	C	–

АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин.  
<sup>а</sup>Класс рекомендации. <sup>б</sup>Уровень доказательности. <sup>с</sup>Ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

## 8. Динамическое наблюдение

### 8.1 Динамическое наблюдение больных гипертензией

После назначения медикаментозной антигипертензивной терапии важно повторно смотреть больного с интервалами 2–4 недели для оценки ее влияния на АД и возможных побочных действий. Некоторые препараты оказывают эффект в первые дни или недели, однако отсроченный ответ может постепенно развиваться на протяжении первых 2 месяцев. После достижения целевых значений целесообразно наблюдать пациента один раз в несколько месяцев. Есть данные об отсутствии разницы в контроле АД при наблюдении больного с интервалами 3 или 6 месяцев [673]. В зависимости от системы организации здравоохранения на местном уровне многие из последующих контактов с пациентами могут выполняться другим медицинским персоналом, например медицинскими сестрами [674]. У стабильных больных при-

емлемыми альтернативами являются ДМАД и электронная связь с врачом (смс, электронная почта, социальные сети или автоматизированные способы телекоммуникации) [675–677]. Тем не менее рекомендуется оценивать факторы риска и бессимптомное поражение органов-мишеней не реже, чем 1 раз в 2 года.

### 8.2 Динамическое наблюдение лиц с высоким нормальным АД и с «гипертензией белого халата»

У лиц с высоким нормальным АД или «гипертензией белого халата» часто имеются дополнительные факторы риска, включая бессимптомное поражение органов-мишеней, а также повышенная вероятность развития офисной, или стойкой, АГ соответственно [285, 351, 678–681] (см. раздел 3.1.3). Даже если они не получают терапии, их следует регулярно наблюдать (как минимум 1 раз в год) с измерением офисного и внеофисного АД, а также оценивать сердечно-сосудистый риск. В ходе регулярных ежегодных визитов также нужно подкреплять рекомендации по изменению образа жизни, что является адекватной терапией для многих из этих пациентов.

### 8.3 Повышение АД на контрольных визитах

Пациенты и врачи склонны интерпретировать неконтролируемое АД на конкретном визите как случайность и тем самым обесценивать его клиническое значение. Этого следует избегать, и при обнаружении повышенного АД врач всегда должен искать причины, особенно самые частые, такие как низкая приверженность назначенной схеме лечения, персистенция «эффекта белого халата», периодическое или регулярное употребление препаратов или веществ, повышающих АД или препятствующих антигипертензивному эффекту терапии (например, алкоголя, нестероидных противовоспалительных препаратов). Для этого может потребоваться тактичный, но настойчивый опрос больного (и его близких), а также повторное измерение АД, позволяющее уменьшить первоначальную реакцию на процедуру измерения АД. Если причиной неадекватного контроля АД будет сочтена неэффективность терапии, то следует безотлагательно модифицировать схему лечения во избежание так называемой клинической инертности – основного фактора неудовлетворительного контроля АД во всем мире [682, 683]. Необходимо помнить о том, что межвизитная вариабельность АД может быть фактором сердечно-сосудистого риска независимо от достигнутых средних значений АД на фоне длительной терапии, поэтому протективное действие на сердечно-сосудистую систему может быть более выраженным у больных со стабильным контролем АД на разных визитах.

### 8.4 Постоянное выявление бессимптомного поражения органов-мишеней

Несколько исследований показали, что обратное развитие бессимптомного поражения органов-мишеней на фоне лечения отражает обусловленное последним снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Тем самым врач получает важную информацию о том, удастся ли за счет выбранной тактики лечения более или менее эффективно улучшать прогноз конкретного пациента. Это было показано для индуцированного лечением обратного развития электрокардиографических признаков ГЛЖ (амплитудные критерии или критерии нагрузки), эхокардиографических признаков ГЛЖ и эхокардиографических индексов массы левого желудочка и размеров левого предсердия [150, 151, 261, 684–686]. Многократно была также показана ассоциация между снижением частоты сердечно-сосудистых событий, замедлением прогрессирования поражения почек и снижением экскреции белка с мочой как у больных диабетом, так и у пациентов без диабета [227, 262, 535, 536, 687, 688], хотя, осо-

бенно для микроальбуминурии, были получены и противоположные результаты [329, 331]. Такие же результаты были получены и в недавно проведенном разделе анализа исследования ACCOMPLISH, в котором комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция более эффективно, чем комбинация ингибитора АПФ с диуретиком, предотвращала удвоение уровня креатинина сыворотки или развитие ТСБП, хотя и в меньшей степени снижала протеинурию [539]. С другой стороны, в недавнем анализе исследования ELSA не удалось четко доказать, что снижение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии является предиктором снижения сердечно-сосудистых событий, возможно, потому, что эти изменения минимальны и их влияние маскируется большими индивидуальными различиями [188]. Такой вывод подтверждается мета-анализами [689–691], хотя результаты некоторых из них оспариваются [692]. Доказательства прогностической значимости изменения других признаков поражения органов-мишеней на фоне лечения (рСКФ, СПВ или лодыжечно-плечевого индекса) либо ограничены, либо отсутствуют. В целом представляется целесообразным обследование на предмет хотя некоторых видов бессимптомного поражения органов-мишеней, не только для начальной стратификации сердечно-сосудистого риска, но и в ходе динамического наблюдения.

Анализ соотношений стоимости–эффективности для ответа на вопрос, какие же именно симптомы поражения органов-мишеней лучше всего оценивать в ходе динамического наблюдения больных АГ, никогда не проводился. Надежную количественную оценку экскреции белка с мочой можно выполнить в утреннем пятне мочи; этот метод дешев, доступен и может отразить влияние терапии уже через несколько месяцев. Низкая стоимость и широкая доступность позволяют регулярно повторять электрокардиографию, хотя выявление изменений ГЛЖ является менее чувствительным методом оценки. Обусловленные терапией изменения массы левого желудочка на эхокардиографии также развиваются медленно, а сама эхокардиография имеет такие недостатки, как невысокая доступность, более высокая стоимость, временные затраты и необходимость в наличии квалифицированного специалиста для адекватного проведения обследования. Информация об оценке поражения органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии приводится на рисунке 5. Кроме того, динамическое наблюдение должно включать определение липидного профиля, глюкозы крови, креатинина и калия сыворотки. Независимо от их большей или меньшей способности точно и быстро отражать обратное развитие на фоне лечения, все показатели поражения органов-мишеней могут дать полезную информацию о прогрессировании патологии, связанной с АГ, а также о появлении состояний, требующих дополнительных терапевтических вмешательств, таких как аритмии, ишемия миокарда, стенозирующие бляшки и сердечная недостаточность.

### **8.5 Можно ли снизить дозу или отменить антигипертензивные препараты?**

У некоторых пациентов, у которых на фоне антигипертензивной терапии эффективный контроль АД сохраняется в течение длительного времени, можно уменьшить число и дозу препаратов. Это бывает, в частности, в тех случаях, когда контроль АД сопровождается оздоровлением образа жизни, например снижением массы тела, регулярной физической активностью, соблюдением низкожировой и низкосолевой диеты, что нивелирует прессорные воздействия окружающей среды. Уменьшение дозы или числа препаратов должно осуществляться постепенно, при условии частых повторных осмотров пациента в связи с риском повторного повышения АД.

**Рисунок 5. Чувствительность к выявлению изменений на фоне лечения, время до появления изменений и прогностическое значение изменений маркеров бессимптомного поражения органов-мишеней.**

Маркер поражения органов-мишеней	Чувствительность к изменениям	Время до изменения	Прогностическое значение изменений
ГЛЖ/ЭКГ	Низкая	Среднее (> 6 месяцев)	Да
ГЛЖ/ЭхоКГ	Средняя	Среднее (> 6 месяцев)	Да
ГЛЖ/МРТ сердца	Высокая	Среднее (> 6 месяцев)	Данных нет
рСКФ	Средняя	Очень большое (годы)	Данных нет
Экскреция белка с мочой	Высокая	Короткое (недели – месяцы)	Среднее
Толщина стенки сонной артерии	Очень низкая	Большое (> 12 месяцев)	Нет
Скорость пульсовой волны	Высокая	Короткое (недели – месяцы)	Данные ограничены
Лодыжечно-плечевой индекс	Низкая	Данных нет	Данных нет

ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

## 9. Улучшение контроля АД при гипертензии

Несмотря на огромный объем доказательств того, что АД является одним из основных сердечно-сосудистых факторов риска и что снижение АД существенно снижает этот риск, исследования, выполненные вне Европы и в нескольких европейских странах [16, 683], неизменно показывают следующее: (i) заметная часть больных АД не знают о своем заболевании, а если и знают, не получают лечения [693, 694], (ii) целевые значения АД достигаются редко, вне зависимости от того, назначено лечение или нет, или от того, кто наблюдает больных – специалист или врач общей практики [695, 696] (iii), недопущение контроля АД сопровождается персистированием повышенного сердечно-сосудистого риска [697, 698] и (iv) уровень осведомленности об АД и контроле АД растет очень медленно или вовсе не растет – как и в случае вторичной профилактики [699, 700]. Поскольку в клинических исследованиях показано, что с помощью антигипертензивной терапии можно добиться контроля АД у большинства больных [701], эти данные отражают большой разрыв, существующий между потенциалом антигипертензивной терапии и практикой повседневной жизни. Вследствие этого повышенное АД остается ведущей причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в Европе, как и в других частях света [702]. Таким образом, существует настоятельная необходимость более активно выявлять и лечить больных АД, а также улучшать эффективность проводимой терапии. В целом идентифицированы три главные причины низкого уровня контроля АД в повседневной жизни: (I) инертность врачей [703]; (II) низкая привержен-

ность больных лечению [704, 705] и (III) проблемы систем здравоохранения в их подходах к организации помощи при хронических заболеваниях. Очень важным фактором является также задержка с лечением, которое назначается тогда, когда поражение органов-мишеней необратимо или почти необратимо [272]. Инертность врачей (т.е. отсутствие терапевтических мероприятий в отношении больного с плохим контролем АД) формируется вследствие нескольких факторов: сомнения в степени риска, связанного с высоким АД (особенно у пожилых), страх снижения кровообращения в жизненно важных органах при снижении АД (феномен J-кривой) и опасение побочных эффектов. Некоторые врачи также скептически относятся к рекомендациям в силу их многочисленности и формирования из разных источников (международные и национальные научные общества, официальные инстанции, больницы на местном уровне и т.д.), что иногда ведет к расхождениям в рекомендациях. Кроме того, часто считается, что рекомендации оторваны от жизни и не могут быть использованы в той обстановке, где работает врач [706].

Низкая приверженность лечению – еще более важная причина плохого контроля АД, так как она характерна для большого числа больных и ее связь с персистированием высоких значений АД и высокого сердечно-сосудистого риска полностью подтверждена [704–710]. Низкую приверженность лечению можно разделить на «прерывание» (пациенты, прерывающие лечение) и «недостаточный прием» (пациенты, которые принимают препараты нерегулярно, поздно или с повторяющимися короткими перерывами в приеме назначенных препаратов). Пациенты, прерывающие лечение, представляют собой большую проблему, так как они делают это обыч-

**Таблица 17. Методы улучшения соблюдения врачебных рекомендаций**

На уровне больного
Информация в сочетании с мотивирующими подходами (см. раздел 5.1.6. по отказу от курения)
Групповое обучение
Самостоятельное измерение АД
Самостоятельное лечение с помощью простых схем для пациента
Комплексные вмешательства <sup>a</sup>
На уровне медикаментозной терапии
Упрощение схемы лечения
Упаковки препаратов с напоминаниями
На уровне системы здравоохранения
Интенсификация оказания помощи (регулярное наблюдение, динамическое наблюдение по телефону, напоминания, посещения на дому, телемониторинг домашнего АД, социальная поддержка, компьютерное консультирование)
Мероприятия, в которых непосредственно участвуют сотрудники аптек
Страховое возмещение для усиления участия врачей общей практики в диагностике и лечении АД

<sup>a</sup>Почти все вмешательства, показавшие длительную эффективность, были комплексными и включали сочетание более удобного оказания помощи, информирования, напоминания, самостоятельного измерения АД, подкрепляющей информации, консультирования, семейной терапии, психотерапии, кризисных вмешательств, прямое динамическое наблюдение по телефону, поддерживающую помощь, программы на рабочих местах и аптечные программы.

но намеренно, и возобновить лечение после прерывания труднее. Однако пациенты с недостаточным приемом препаратов также имеют большую вероятность перейти в группу прерывающих лечение, поэтому выявлять их тоже важно.

Чрезвычайно часто встречается низкая приверженность изменениям в образе жизни, однако важно, что она распространяется и на назначенные препараты, причем довольно быстро. Через 6 месяцев более трети, а через год – около половины больных прекращают назначенное лечение; кроме того, ежедневно около 10% больных забывают принять препараты [704, 705]. В настоящее время оценка приверженности лечению АГ (и других хронических заболеваний) облегчается электронными методами подсчета приверженности и наличием административных баз данных, которые содержат информацию по населению в целом [709, 711].

Было предложено несколько подходов к уменьшению инертности врачей, неосведомленности больных об АГ и их низкой приверженности лечению. Программы обучения врачей заметно уменьшают их терапевтическую инертность, хотя, возможно, меньше, чем ожидалось [712–714]. Наличие простых информационных материалов в популярной прессе, в кабинете врача, в аптеках, школах и других общественных местах может положительно повлиять на уровень информированности и мотивации заинтересованных лиц [715]. Следует подчеркнуть важность измерения АД и сообщения результатов пациенту, даже если посещение врача не связано с АГ или сердечно-сосудистыми проблемами, чтобы собирать информацию о АД на протяжении многих лет. Приверженность лечению также можно улучшить за счет упрощения терапии [716] и самостоятельного измерения АД дома [66]. Дополнительное благоприятное воздействие оказывает использование телеметрии для передачи показателей, измеренных в домашних условиях [98, 99].

Организаторы здравоохранения должны способствовать внедрению рекомендаций именно с целью образования врачей, передачи им последних научных данных – в большей степени, чем для сокращения расходов. Они также должны поощрять мультидисциплинарный подход к сердечно-сосудистой профилактике, так как при этом врачи получают один и тот же мотивирующий посыл с разных углов зрения. Наиболее серьезные попытки улучшения диагностики и лечения АГ были предприняты в системе здравоохранения Великобритании. Они основаны на принципе оплаты за качество, т.е. начисления врачам дополнительной оплаты за правильную диагностику и ведение хронических заболеваний, включая АГ. Влияние способа оказания медицинской помощи больным АГ на ее качество и отдаленные результаты не установлено. В ранней публикации говорилось, что внедрение этого принципа сопровождалось увеличением частоты измерений АД и достижения контроля АД врачами общей практики [717], в то время как в более поздних публикациях эта тенденция оказалась нестойкой. Кроме того, после внедрения принципа оплаты за качество никаких статистически значимых изменений в кумулятивной частоте основных неблагоприятных исходов АГ или смертности отмечено не было – ни у больных, уже получавших терапию, ни у тех, кому она была назначена впервые [718, 719].

Перечень мероприятий, сопровождающихся улучшением приверженности больных лечению, представлен в таблице 17.

## 10. Комплексное ведение гипертонии как заболевания

Несмотря на существование надежных доказательств протективного действия антигипертензивной терапии (см. раздел 4.1), не столь ясно, как именно нужно организовывать и осуществлять медицинскую помощь больным АГ на территориальном уровне [720]. Однако вряд ли

можно сомневаться в том, что для эффективного ведения заболевания необходим мультидисциплинарный подход. Это означает участие разных работников системы здравоохранения [720–722]: врача общей практики, который должен вести большинство больных АГ, специалистов разных областей, в зависимости от особенностей АГ и проблем с ее лечением, специально обученных медицинских сестер для тщательного динамического наблюдения за больным на фоне пожизненной терапии, а также работников аптек, которые имеют дело с назначениями врачей и часто непосредственно сталкиваются с проблемами пациентов и отвечают на их вопросы. В идеале все работники здравоохранения должны сотрудничать в процессе успешного пожизненного терапевтического вмешательства по поводу данного заболевания. В обзоре результатов 13 исследований было показано, что внедрение комплексных программ ведения заболевания привело к значительно более выраженному снижению САД и ДАД, чем в контрольных группах. Этот эффект был эквивалентен дополнительному снижению САД и ДАД примерно на 5 и >4 мм рт. ст. соответственно [723].

### 10.1 Бригадный подход к ведению заболевания

В Европе существуют большие различия в организации систем здравоохранения, однако в большинстве стран диагностика и лечение АГ обычно осуществляются в первичном звене (т.е. врачами общей практики). В некоторых странах более сложными методами обследования (например, ультразвуковое) и более трудными в лечении случаями занимаются специалисты амбулаторно, в то время как в других странах больных направляют только к специалистам стационара и в отделения АГ. В небольшом числе стран специально подготовленные и обученные медицинские сестры помогают врачам в назначении препаратов, консультировании, направлении больных с повышенным АД в специализированное учреждение и даже на госпитализацию. Однако в большинстве стран медицинские сестры не разделяют или почти не разделяют обязанностей с врачом.

Проведено несколько исследований, показавших, что медицинская помощь на основе бригадного подхода может дополнительно снизить АД на несколько мм рт. ст. по сравнению со стандартной организацией помощи [724]. В мета-анализе 37 сравнительных исследований бригадной и стандартной организации помощи было показано, что САД снижается дополнительно примерно на 10 мм рт. ст. (медиана), а частота контроля АД увеличивается на 22% [725]. Установлено, что бригадный подход становится эффективнее стандартной помощи, если к нему привлечены медицинские сестры и/или работники аптек либо в самом лечебном учреждении, либо на обслуживаемой территории [724]. Положительное влияние участия фармацевтов и медицинских сестер в ведении АГ было достигнуто в том случае, если в их задачи входило обучение больных, поведенческое и медицинское консультирование, оценка приверженности лечению, а у фармацевтов – взаимодействие с врачами по вопросам терапии, соответствующей рекомендациям [724, 726, 727]. В обзоре 33 РКИ, опубликованных с 2005 по 2009 г., целевые значения АД чаще достигались тогда, когда перечень мероприятий включал поэтапное внедрение алгоритма терапии медицинскими сестрами, а также участие медицинских сестер в наблюдении за больными по телефону [726, 728, 729]. Ясно, что бригадные подходы представляют собой важный потенциал улучшения антигипертензивной терапии по сравнению с ведением больного только врачом. Врачи, медицинские сестры, сотрудники аптек – все они должны взаимодействовать при необходимости с врачами-специалистами из разных областей медицины, например с терапевтами, кардиологами, нефрологами, эндокринологами и диетологами. Вклад медицинских сестер может быть особенно важным для внедрения изменений в образ жизни, приверженность кото-

рым на протяжении длительного времени крайне низка. Подробное описание принципов организации бригадного подхода к ведению АГ дано в недавно вышедшей публикации по центрам качества ESH [730].

### 10.2 Способы оказания медицинской помощи

Обычная медицинская помощь оказывается «лицом к лицу», т.е. во время посещения врача в первичном звене здравоохранения, в кабинете специалиста или во время пребывания в стационаре. Однако существуют и другие методы оказания медицинской помощи, например телефонные интервью и более сложные телемедицинские мероприятия (включая видеоконференции). Телефонные контакты эффективны для коррекции поведения пациента и имеют дополнительные потенциальные преимущества по сравнению с личными контактами [726], а именно: (I) охват большего количества пациентов, (II) малые или нулевые потери рабочего времени, (III) более частые контакты, а следовательно, большая вероятность своевременного решения проблем пациента, индивидуализации лечения и в конечном счете улучшения приверженности ему. Тем не менее важно подчеркнуть, что эти новые модели организации лечебной помощи не заменяют посещения врача. Они служат потенциально полезным дополнением в процессе создания качественного взаимодействия между пациентом и работниками системы здравоохранения.

### 10.3 Роль информационных и коммуникативных технологий

Исследования коммуникационных технологий показали существование многочисленных новых способов взаимодействия медиков с пациентами, которые обладают теоретическим преимуществом в виде своевременного и эффективного плана ведения больного. Хорошим примером является домашний телемониторинг АД; несколько исследований показали, что электронная передача результатов самостоятельного измерения АД может улучшить приверженность схеме лечения и контроль АД [677, 728, 731, 732]. К другим примерам относится использование смартфонов, мобильных телефонов, текстовых сообщений, персональных электронных историй болезни и порталов для пациентов. Все они направлены на поощрение самостоятельного контроля эффективности лечения, приверженности назначениям врача и обратной связи с медицинским персоналом. Следует, однако, отметить, что ни по одному из названных способов или устройств нет РКИ, которые доказали бы эффективность его применения; таким образом, их преимущество перед классическим врачебным подходом еще предстоит установить [723, 724, 731–734].

Влияние информационных и коммуникационных технологий в целом и компьютеризированных систем для поддержки терапевтических решений в частности на коррекцию риска и безопасность пациентов было подробно проанализировано в отчете Еврокомиссии по безопасности электронных систем в здравоохранении («e-Health») в 2007 г. (review.epractice-en/en/library/302671). В нем говорится, что подобные системы могут (I) предотвращать медицинские ошибки и нежелательные явления, (II) способствовать быстрому реагированию на любое событие, его отслеживанию и обратной связи, способствующей извлечению уроков, (III) предоставлять информацию для упрощения принятия решений по диагностике и лечению, (IV) способствовать вовлечению больного в процесс принятия решений, что улучшает степень его сотрудничества и приверженности лечению [735].

Создание связи между историей болезни пациента и рядом электронных историй болезни и баз данных (которые ведутся разными работниками здравоохранения, аптеками, лабораториями, больницами или страховыми организациями) может ускорить разработку персонализированных подходов к конкретному пациенту, укрепить

его участие в оказании медицинской помощи, профилактике заболеваний, улучшении прогноза и повысить удовлетворенность больного лечением. Кроме того, имеются разработки по встраиванию в этот процесс компьютерных технологий, которые могут помочь в принятии решений при ведении больного с высоким АД.

## 11. Пробелы в доказательных данных и необходимость дальнейших исследований

Если проанализировать доказательные данные, на основе которых создавались рекомендации 2013 г. по АГ, становится очевидным, что несколько терапевтических проблем продолжают оставаться открытыми и нуждаются в дальнейшем изучении:

1. Нужно ли назначать медикаментозную антигипертензивную терапию всем больным с АГ 1-й степени и низким и средним сердечно-сосудистым риском?
2. Нужно ли назначать медикаментозную антигипертензивную терапию больным старческого возраста с уровнем САД от 140 до 160 мм рт. ст.?
3. Нужно ли назначать медикаментозную терапию пациентам с «гипертонией белого халата»? Можно ли дифференцировать пациентов с этим состоянием, нуждающихся и не нуждающихся в лечении?
4. Нужно ли начинать медикаментозную антигипертензивную терапию в диапазоне высокого нормального АД, и если да, то каким больным?
5. Каковы оптимальные офисные значения АД (т.е. наиболее безопасные и обеспечивающие наилучшую протекцию), которых нужно достигать на фоне лечения у пациентов с различными демографическими и клиническими характеристиками?
6. Имеют ли подходы к лечению, основанные на контроле внеофисного АД, преимущество (в виде снижения клинической заболеваемости и смертности, применения меньшего числа препаратов, меньшего числа побочных эффектов) перед подходами, основанными на традиционном офисном контроле АД?
7. Каковы оптимальные значения внеофисного (домашнего и амбулаторного) АД, которых нужно достигать на фоне лечения, и должны ли целевые значения у больных АГ высокого риска быть выше или ниже?
8. Может ли учет значений центрального АД улучшить прогнозирование сердечно-сосудистых событий у нелеченных и леченных больных АГ?
9. Имеют ли инвазивные процедуры для лечения резистентной АГ преимущества перед наилучшей медикаментозной терапией и обеспечивают ли они длительный контроль АД и снижение заболеваемости и смертности?
10. Является ли динамика бессимптомного поражения органов-мишеней, обусловленная лечением, предиктором исходов? Какие параметры или какая комбинация параметров наиболее ценны?
11. Могут ли изменения образа жизни, которые снижают АД, уменьшить также число осложнений и смертность у больных АГ?
12. Способствует ли уменьшение суточной вариабельности АД на фоне лечения лучшему протективному действию антигипертензивной терапии на сердечно-сосудистую систему?
13. Может ли снижение АД существенно уменьшить сердечно-сосудистый риск при резистентной АГ?

Хотя «золотым стандартом» разрешения терапевтических проблем остаются РКИ, точно так же ясно, что было бы неразумно ожидать, что на все эти вопросы можно в предвидимом будущем действительно получить ответ с помощью РКИ. Решение некоторых из этих вопросов, например, об уменьшении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при лечении больных АГ 1-й степени с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний или о снижении числа сердечно-сосудистых

событий при изменении образа жизни, потребовало бы исследований на многих тысячах пациентов в течение очень длительного времени; кроме того, такие исследования вызвали бы ряд этических проблем. Другие вопросы, такие как польза лекарственной терапии при «гипертонии белого халата» или дополнительная прогностическая сила центрального АД по сравнению с периферическим могут потребовать больших усилий от исследований при скромной ожидаемой пользе. Представляется целесообразным, по крайней мере в ближайшие годы, фокусировать РКИ на важных и легче решаемых вопросах, таких как оптимальные целевые значе-

ния АД на фоне лечения; значения АД, при которых нужно назначать терапию, и целевые значения у больных АГ пожилого и старческого возраста; снижение заболеваемости и смертности при использовании новых подходов к лечению резистентной АГ и возможная польза от лечения пациентов из группы высокого риска, но с высоким нормальным АД. К решению других важных вопросов, например о прогностическом значении внеофисного АД и поражения органов-мишеней, более реально можно подойти, если добавить оценку этих показателей в дизайн некоторых РКИ, которые планируются в ближайшем будущем.

## Место блокаторов рецепторов ангиотензина в лечении артериальной гипертензии согласно последним рекомендациям (2013 г.) Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению артериальной гипертензии

И.И. Чукаева, М.В. Соловьева, С.Н. Литвинова

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

### Резюме

В статье приведены данные последних рекомендаций (2013 г.) Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению артериальной гипертензии. Особое внимание уделено группе блокаторов рецепторов ангиотензина и одному из их представителей – ирбесартану.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов ангиотензина, ирбесартан, антигипертензивная эффективность.

**Place of angiotensin receptor blockers in the treatment of hypertension according to the latest recommendations of the 2013 European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) for the treatment of hypertension**  
I.I. Chukaeva, M.V. Solovieva, S.N. Litvinova

### Summary

The following article provides the latest recommendations of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) 2013 for the treatment of hypertension. Particular attention is given to the group of angiotensin receptor blockers and irbesartan.

**Key words:** arterial hypertension, angiotensin receptor blockers, irbesartan, antihypertensive efficacy.

### Сведения об авторах

Чукаева Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. E-mail: [cbukaeva@mail.ru](mailto:cbukaeva@mail.ru)

Соловьева Марина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Литвинова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Достигнутые в последние годы успехи в гипертензиологии обозначили более ярко такие проблемы практического здравоохранения, как повышение приверженности лечению и достижение целевого уровня артериального давления (АД) у большинства пациентов. Консерватизм плюс либерализм в выборе препаратов легли в основу пересмотренных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии (АГ) с учетом данных многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ). И тезис М.Я. Мудрова «Лечить не болезнь, а больного» особенно актуален сегодня.

Выбирая лекарство для конкретного пациента, врач должен индивидуализировать терапию, учитывать сопут-

ствующие заболевания и возможные побочные эффекты, добиваясь максимальной эффективности лечения при минимуме нежелательных эффектов. И эти составляющие, приводящие к повышению приверженности (проблема приверженности длительной терапии связана с пациентом, заболеванием, лекарством), требуют рассмотрения этих позиций при назначении лекарства каждому больному [1].

Преимущества антигипертензивной терапии обусловлены снижением АД. Существующая раньше концепция «чем ниже достигнутые уровни систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), тем лучше исход» не получила убедительных доказательств при анализе РКИ. Доказать

концепцию «чем ниже, тем лучше» оказалось достаточно трудно. Поэтому в настоящее время целевое значение АД для всех групп больных – менее 140/90 мм рт. ст. (кроме больных диабетом, для которых рекомендуются целевые значения ДАД < 85 мм рт. ст., и больных АГ пожилого и старческого возраста, которым может быть рекомендовано снижение САД до 140–150 мм рт. ст.) [1].

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г., в распоряжении имеются следующие группы антигипертензивных препаратов (АГП):

- 1) диуретики;
- 2) β-адреноблокаторы (БАБ);
- 3) антагонисты кальция (АК);
- 4) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- 5) блокаторы рецепторов ангиотензина – АТ (БРА).

Препараты центрального действия и блокаторы α-рецепторов также относятся к эффективным антигипертензивным средствам.

Рекомендации подтверждают, что все группы препаратов – диуретики (включая тиазидные, хлорталидон и индапамид), БАБ, АК, ИАПФ и БРА – подходят для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии. Эти препараты могут применяться как в виде монотерапии, так и в виде определенных комбинаций.

Все классы антигипертензивных средств имеют свои преимущества и противопоказания [2]. Однако некоторые классы лекарственных препаратов показали более заметную эффективность в определенных клинических ситуациях и при конкретных поражениях органов-мишеней (см. таблицу).

ИАПФ и БРА – два класса препаратов, наиболее широко применяемые для антигипертензивной терапии. Это вполне объяснимо с точки зрения патогенеза АГ.

Эффекты АТ II (вазоконстрикция, реабсорбция натрия в почечных канальцах, активация симпатoadреналовой системы и др.) приводят к повышению АД и ремоделированию сосудистой стенки и миокарда. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на разных уровнях позволяет не только устранять патологически высокий тонус сосудистой стенки при АГ и предупреждать патологические изменения сосудистой стенки и миокарда, но и обеспечивать регресс гипертрофии миокарда и улучшение его диастолической функции.

Блокада сосудистых АТ-рецепторов приводит к снижению повышенного АД, степень гипотензивного эффекта во многом определяется исходным тонусом РААС и количеством поваренной соли в пищевом рационе. БРА (сартаны) широко применяются для лечения АГ, хронической сердечной недостаточности и хронических заболеваний почек с начала 1990-х годов. Их фармакологическое действие обеспечивает более полную блокаду РААС, чем ИАПФ. Кроме того, сартаны не вмешиваются в катаболизм

брадикинина (в отличие от ИАПФ), поэтому при их приеме не возникает мучительный сухой кашель.

Отличительными особенностями БРА являются высокая антигипертензивная эффективность и крайне низкая частота побочных эффектов, сопоставимая с плацебо, что выгодно отличает их от АГП других групп [3].

#### Показания к назначению БРА при АГ:

- 1) микроальбуминурия (МАУ);
- 2) нарушение функции почек;
- 3) терминальная стадия болезни почек (ТСПБ)/протеинурия;
- 4) метаболический синдром;
- 5) сахарный диабет (СД);
- 6) фибрилляция предсердий (ФП), профилактика;
- 7) гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ);
- 8) сердечная недостаточность;
- 9) инфаркт миокарда в анамнезе;
- 10) инсульт в анамнезе;
- 11) непереносимость (кашель) ИАПФ.

#### Диабетическая и недиабетическая нефропатия

Выявлена прямая и прогрессирующая связь между АД и хронической болезнью почек вплоть до развития ТСПБ [4]. Целью терапии является уменьшение протеинурии (как МАУ, так и явной протеинурии), так как анализ данных РКИ показывает, что протеинурия является предиктором неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [4–6]. Блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) эффективнее уменьшает альбуминурию, чем другие АГП [7], а также эффективно предотвращает первое появление МАУ [8].

В исследовании IDNT ирбесартан снижал риск удвоения уровня креатинина в сыворотке (крови) или конечной стадии почечной недостаточности на 37% по сравнению с амлодипином. Ирбесартан значительно (на 23%) снижал риск прогрессирования поражения почек или смерти по сравнению с группой больных, получающих амлодипин. Таким образом, ирбесартан замедляет прогрессирование хронической почечной недостаточности, и необходимость в гемодиализе возникает позже в среднем на 1 год [9].

#### СД

Большинство пациентов с СД во всех исследованиях получали комбинированную терапию, поскольку добиться контроля АД при диабете труднее [10]. В комбинацию целесообразно включать ингибитор БРА, так как ингибиторы РАС сильнее влияют на протеинурию [2]. В исследовании IRMA-2 изучалось влияние ирбесартана на уровень МАУ у пациентов с СД типа 2 и АГ. Ирбесартан продемонстрировал способность замедлять прогрессию МАУ в протеинурию.

Метаболический синдром рассматривается как состояние предиабета, при его наличии также предпочтительны блокаторы РАС и АК, поскольку они потенциально улуч-

#### АГП, предпочтительные в конкретных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Препарат
МАУ	ИАПФ, БРА
Нарушение функции почек	ИАПФ, БРА
ФП, профилактика	БРА, ИАПФ, БАБ или антагонист минералокортикоидных рецепторов
Периферическое поражение артерий	ИАПФ, АК
ТСПБ/протеинурия	ИАПФ, БРА
ГЛЖ	ИАПФ, АК, БРА
Бессимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
Метаболический синдром	ИАПФ, БРА, АК
Сердечная недостаточность	Диуретик, БАБ, ИАПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
СД	ИАПФ, БРА
Инфаркт миокарда в анамнезе	БАБ, ИАПФ, БРА
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД

шают (и не ухудшают) чувствительность к инсулину [7]. Ирбесартан помимо выраженного антигипертензивного действия обладает дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен за счет агонизма к PPAR- $\gamma$ -рецепторам [2]. Достоверно снижается масса тела [3]. В ряде исследований показано: назначение БРА достоверно уменьшает риск развития СД типа 2 [11–13].

## ФП

ФП повышает общую смертность, частоту инсультов, сердечной недостаточности. Поэтому предотвращение первого эпизода ФП очень важно. В ходе анализа исследований у больных с ГЛЖ и АГ было установлено, что БРА более эффективно предотвращает развитие первого эпизода ФП, чем БАБ или АК, что совпадает с результатами аналогичного анализа у больных с сердечной недостаточностью [12].

Положительные эффекты БРА связываются с предотвращением дебюта ФП у больных АГ со структурной патологией сердца, например ГЛЖ или дисфункцией левого желудочка, либо у больных с высоким общим риском, не имеющих в анамнезе эпизодов ФП [14, 15]. Было показано, что ирбесартан способен предотвращать первый и последующие эпизоды ФП, в том числе у пациентов, принимающих амиодарон. Антиаритмический эффект ирбесартана отмечен также у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пароксизмами ФП.

## ГЛЖ

Избирательная блокада АТ-рецепторов позволяет не только устранять высокий тонус сосудов при АГ, но и предупреждать патологическое ремоделирование сосудистой стенки и миокарда, обеспечивая уменьшение гипертрофии миокарда и улучшение его диастолической функции [3].

## Повышенная жесткость артерий

Все АГП уменьшают жесткость артерий, так как снижение АД снижает нагрузку на жесткие компоненты артериальной стенки, что ведет к пассивному уменьшению скорости пульсовой волны (СПВ). В недавно опубликованном метаанализе РКИ было подтверждено, что ИАПФ и БРА снижают СПВ [16, 17]. Способность блокаторов РАС уменьшать жесткость артерий, о которой судят по СПВ, по-видимому, не зависит от их способности снижать АД [18].

## Инсульт в анамнезе

Для профилактики инсульта подходят препараты, обеспечивающие эффективное снижение АД. Метаанализы позволяют предполагать, что несколько более эффективными в профилактике инсульта, возможно, являются АК [19]. Однако в отдельных исследованиях и метаанализах более выраженные цереброваскулярные протективные эффекты описаны также для БРА в сравнении с рядом других препаратов [20, 21].

## Хроническая сердечная недостаточность

Профилактика сердечной недостаточности – это проявление наибольшей пользы антигипертензивной медикаментозной терапии [22], в том числе у лиц самого старческого возраста [22]. Этот эффект подтвержден для диуретиков, БАБ, ИАПФ и БРА.

В клинической практике используются следующие сартаны: лозартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, телмисартан, валсартан, эпросартан. Все препараты имеют свои отличительные особенности.

Ирбесартан характеризуется высокой биодоступностью: 60–80% (в сравнении: валсартан – 25%, лозартан – 33%).

Удобен также двойной путь выведения (печень/почка – 80/20% соответственно). При лечении ирбесартаном сывороточная концентрация ионов калия существенно не меняется.

Прием препарата в дозе 150 мг 1 раз в сутки вызывает такой же гипотензивный ответ (снижение АД перед прие-

мом очередной дозы препарата и среднее снижение АД за 24 ч), как и прием той же дозы, разделенной на 2 приема.

Гипотензивное действие препарата развивается в течение 1–2 нед, а максимальный терапевтический эффект достигается через 4–6 нед после начала лечения. Гипотензивное действие на фоне длительного лечения сохраняется. При отмене препарата синдром отмены отсутствует.

Большим с очень высоким исходным АД или имеющим высокий сердечно-сосудистый риск для достижения целевого АД обычно требуется комбинированная терапия, и БРА можно сочетать с другими антигипертензивными средствами. Предпочтительными являются комбинации, которые показали эффективность в клинических исследованиях. Ирбесартан может комбинироваться практически с любыми другими АГП, рациональной и хорошо себя зарекомендовавшей считается комбинация с диуретиками или АК [2]. Сочетание двух препаратов в одной таблетке повышает приверженность пациентов лечению. Однократный прием лекарственного препарата в сутки также предпочтителен. Так, имеются готовые формы с разными дозировками (150 мг ирбесартана + 12,5 мг гидрохлоротиазида, 300 мг ирбесартана + 12,5 мг гидрохлоротиазида, 300 мг ирбесартана + 25 мг гидрохлоротиазида), которые позволяют подобрать в одной таблетке индивидуальную дозировку для конкретного пациента.

Учитывая, что пока приверженность лечению у больных АГ остается низкой, наличие эффективного препарата в разных дозировках и комбинациях, который можно принимать однократно, независимо от приема пищи, в течение длительного времени сохраняющего высокую эффективность и отличную переносимость с минимумом побочных эффектов, поможет улучшить прогноз и повысить удовлетворенность больного и врача лечением АГ.

## Литература

1. Чужаева ИИ. Что такое приверженность к лечению и что можно сделать для ее улучшения (на примере артериальной гипертензии). *Лечебное дело*. 2012; 2: 21–7.
2. Рекомендации Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC), 2013 г.
3. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 392–5.
4. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. End-stage renal disease in African American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997; 277: 1293–8.
5. Lea J, Greene 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: 947–53.
6. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921–7.
7. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1353–64.
8. Kunz R, Friedrich C, Wölbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30–48.
9. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369: 1208–19.
10. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
11. Dablot B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
12. 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.
13. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362 (9386): 759–66.
14. Wachtell K, Lehto M, Gerds E et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared with atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–9.
15. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26: 403–11.

16. Ong KT, Delorme S, Pannier B et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011; 29: 1034–42.

17. Shabini Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221: 18–33.

18. Karalliedde J, Smith A, De Angelis L et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51: 1617–23.

19. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386–92.

20. Schrauder J, Luders S, Kulschewski A et al. MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–26.

21. 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: 1282–9.

22. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.

## Распространенность артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа

И.Е. Чазова<sup>1</sup>, И.А. Трубачева<sup>2</sup>, Ю.В. Жернакова<sup>1</sup>, Е.В. Ощепкова<sup>1</sup>, В.Н. Серебрякова<sup>2</sup>, В.С. Кавешников<sup>2</sup>, Р.С. Карпов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

### Резюме

В настоящей статье проанализирована распространенность артериальной гипертонии (АГ), особенности распределения разных уровней артериального давления, эффективность его медикаментозного контроля у взрослого неорганизованного населения 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири в ходе одномоментного эпидемиологического исследования, выполненного в рамках проекта ЭССЕ РФ-2012 (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации).

Установлена неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении АГ в обследованной популяции. Полученные результаты обосновывают целесообразность популяционной стратегии профилактики АГ в исследованной группе населения.

**Ключевые слова:** эпидемиологическое исследование, артериальная гипертония, информированность, эффективность лечения.

### The prevalence of arterial hypertension as a risk factor of cardiovascular diseases in one of the cities in Siberian Federal District

I.E.Chazova, I.A.Trubacheva, Yu.V.Zhernakova, E.V.Oshchepkova, V.N.Serebriakova, V.S.Kavesnikov, R.S.Karpov

### Summary

The present article analyzes the prevalence of arterial hypertension, features of distribution of the various BP levels, efficiency of its medicament control in the adult unorganized population of 25–64 years old of the Western Siberian city during one-stage epidemiological research carried out within the framework of the ESSAY Russian Federation-2012 (Epidemiology of Cardio Vascular diseases in regions of the Russian Federation).

The unfavorable epidemiological situation was established concerning arterial hypertension in the surveyed population. The received results prove expediency of population strategy of arterial hypertension prevention in the studied group of the population.

**Key words:** epidemiological study, hypertension, awareness, treatment effectiveness.

### Сведения об авторах

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, директор Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: c34b@yandex.ru

Трубачева Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, рук. отд-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. E-mail: tia@cardio.su.ru

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК. E-mail: juli001@mail.ru

Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК. E-mail: arthyplab@list.ru

Серебрякова Виктория Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. E-mail: vsk75@yandex.ru

Кавешников Владимир Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН

Карпов Ростислав Сергеевич – д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, дир. ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. E-mail: tkv@cardio.su.ru

Болезни системы кровообращения (БСК) и их осложнения занимают первое место среди причин высокой смертности и ранней инвалидизации взрослого населения в современной России, на их долю приходится 56% всех смертей [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), РФ лидирует по показателю сердечно-сосудистой смертности среди развитых зарубежных стран. В 2012 г. уровень смертности от БСК в России составил 737,1 случая на 100 тыс. населения [1]. Среди умерших преобладали лица трудоспособного возраста, при этом смертность среди мужчин превышала смертность среди женщин в 4,7 раза, из них от ишемической болезни сердца – в 7,1 раза, в том числе от инфаркта миокарда (ИМ) – в 9 раз, инсульта – 4 раза.

Успех первичной профилактики БСК во многом зависит от успешного контроля факторов риска (ФР). Расчеты показывают, что проведение превентивных мероприятий по предотвращению в трудоспособном возрасте преждевременных смертей только от БСК могло бы увеличить ожидаемую продолжительность жизни российских мужчин на 3,5 года, женщин – на 1,9 года.

Эксперты ВОЗ выделяют модифицируемые и немодифицируемые ФР (пол, возраст, отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям – ССЗ наследственность). Основным модифицируемым ФР, достоверно повышающим смертность населения в европейских странах, в порядке их приоритетного распределения эксперты ВОЗ относят артериальную гипертонию (АГ), гиперхолестеринемия, ку-

рение, ожирение, низкое потребление овощей и фруктов, гиподинамию и чрезмерное потребление алкоголя.

В бывшем СССР в разные годы были проведены эпидемиологические исследования, в результате которых показано, что доминирующим ФР ССЗ наряду с курением, злоупотреблением алкоголем и гиперхолестеринемией [2, 3] является АГ. Мониторинг эпидемиологической ситуации по АГ, проводимый в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», показал, что за последние 10–15 лет эпидемиологическая ситуация, связанная с АГ, существенно не изменилась [4]. Распространенность АГ в нашей стране продолжает оставаться одной из самых высоких в Европе.

Несмотря на постоянные усилия врачей по профилактике, раннему выявлению и лечению АГ, повышенное артериальное давление (ПАД) по-прежнему является основным фактором высокого риска преждевременной смерти, ИМ, мозгового инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений в развитых странах, том числе и в российской популяции.

Вместе с тем в современной России масштабные эпидемиологические исследования по изучению распространенности ФР и их вклада в суммарный сердечно-сосудистый риск проведены в недостаточном объеме, что затрудняет принятие обоснованных решений о стратегии профилактики и оценке ее эффективности.

Особенностью РФ, площадь которой составляет 17 098 246 км<sup>2</sup>, состоящей из 83 субъектов, является значительная вариабельность показателей заболеваемости и смертности от БСК. Необходимость изучения распространенности БСК и их ФР в регионах РФ обусловлена разными климатогеографическими, экономическими, демографическими и этнологическими особенностями регионов.

В 2012 г. в рамках многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) проведено изучение распространенности БСК и их ФР в популяциях взрослого населения, представлявших 12 регионов России [5].

**Цель исследования** – изучение распространенности АГ и эффективности ее контроля на популяционном уровне у взрослого населения среднеурбанизированного города Западной Сибири.

## Материалы и методы

Объектом исследования явилась случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения в возрасте 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири (Томск), входящего в состав Сибирского федерального округа. Одномоментное эпидемиологическое исследование проведено в период с октября по декабрь 2012 г.

Выборка, согласно протоколу исследования, формировалась в 3 этапа, которые включали последовательный отбор муниципальных лечебно-профилактических учреждений (МЛПУ), врачебных участков и домовладений. На первом этапе формирования выборки случайным образом были отобраны 4 МЛПУ (поликлиники) Томска, которые представляли собой первичные выборочные единицы. Каждая из отобранных поликлиник представляла один из районов города: Кировский (поликлиническое отделение

ГБ №3), Советский (поликлиника №6), Ленинский (поликлиника №3) и Октябрьский (поликлиника №4).

Вторичной выборочной единицей являлся терапевтический участок. В каждой поликлинике случайным образом были отобраны по 4 участка, таким образом, всего в исследование было включено приписное население 16 терапевтических участков. Третичной выборочной единицей выступало домохозяйство. На каждом терапевтическом участке случайным образом, были отобраны 125 домохозяйств (квартир), всего в итоге в исследование было включено 2 тыс. домохозяйств. Из каждого домохозяйства на исследование приглашался 1 взрослый человек в соответствии с критериями протокола исследования. В конечном виде объем выборки составил 2 тыс. человек (мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет).

Обследование представителей популяционной выборки по программе кардиологического скрининга проводилось на базе отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН. Приглашение на обследование осуществляли участковые врачи-терапевты. К обследованию удалось привлечь 1600 человек из запланированных 2 тыс., отклик составил 80%. Половозрастная структура обследованного населения представлена в табл. 1.

Обследование населения по программе кардиологического скрининга проводили в утренние часы. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на его прохождение. Все измерения проводил персонал, владеющий эпидемиологическими методами исследования в кардиологии.

Программа кардиологического скрининга включала в себя: опрос по стандартному опроснику, состоящему из 7 подразделов (модулей); физикальное обследование (измерение артериального давления – АД, частоты сердечных сокращений, антропометрических показателей; регистрация ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях; определение скорости распространения пульсовой волны и лодыжечно-плечевого индекса; дуплексное сканирование сонных артерий); забор крови на проведение биохимических лабораторных тестов по расширенному протоколу [5].

Были использованы унифицированные критерии оценки изученных параметров.

Измерение АД проводили с использованием автоматического измерителя давления M3 Expert фирмы Omron (Япония) на правой руке с точностью до 2 мм рт. ст. двукратно с интервалом 5 мин в сидячем положении в покое. В анализ включали среднее значение из 2 измерений. За критерий АГ принимали уровень АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. или АД  $< 140/90$  мм рт. ст. на фоне гипотензивной терапии.

По результатам анкетного опроса оценивали:

- 1) отношение респондента к АГ как ФР, оказывающему влияние на состояние здоровья;
- 2) информированность человека о наличии у него ПАД;
- 3) знание собственных показателей АД;
- 4) приверженность антигипертензивной терапии;
- 5) качество антигипертензивной терапии.

По результатам выполненного исследования с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Access была сформирована информационно-аналитическая база данных (EsseMain.mdb), структура которой разработана специалистами ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической меди-

**Таблица 1. Структура обследованной выборки населения в рамках исследования ЭССЕ РФ-2012, Томск**

Пол обследованных	Возрастные группы, лет									
	25–34		35–44		45–54		55–64		25–64	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	175	48,7	134	43,6	157	36,9	193	38,0	659	41,2
Женщины	184	51,3	173	56,4	269	63,1	315	62,0	941	58,8
Всего...	359	100	307	100	426	100	508	100	1600	100

цины» Минздрава России (Москва). Математическая и статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ статистической обработки медицинской информации SPSS (версия 11,5) и электронных таблиц Microsoft Excel.

Результаты представляли как среднее и стандартное отклонение для непрерывных переменных и как долю (в процентах) – для категориальных переменных в 4 анализируемых десятилетиях жизни: 25–34, 35–44, 45–54 и 55–64 года. Характер распределения количественных признаков определяли методом визуальной оценки гистограмм распределения, при необходимости использовали тест Колмогорова–Смирнова с поправкой Лилефорса. Сравнение выборочных средних ( $M$ ) осуществляли с использованием  $t$ -критерия Стьюдента и  $H$ -критерия Крускала–Уоллиса. При оценке достоверности различий между выборочными долями совокупности использовали критерий  $\chi^2$  К.Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса и  $F$ -критерий Фишера. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали  $p < 0,05$  с учетом числа степеней свободы. Для проведения сравнительного анализа полученных данных с результатами других исследований выполнена стандартизация показателей (СП) по возрасту. За стандарт принят Европейский стандарт населения в возрастном диапазоне 25–64 года.

### Результаты исследования

Как показали полученные данные, мужчины реже, чем женщины, оценивали ПАД в качестве ФР, оказывающего однозначно неблагоприятное (наибольшее отрицательное) влияние на состояние здоровья человека. Соответствующий показатель составил 50,5 и 65,6% для возраста 25–64 лет у мужчин и женщин соответственно ( $p < 0,001$ ). Аналогичная закономерность прослежена и в отдельных возрастных декадах. В обеих гендерных группах доля лиц, имеющих указанную точку зрения, увеличивалась с возрастом. У мужчин этот показатель нарастал от 39,5% (25–34 года) до 58,0% (55–64 года), при этом прирост значения за 4 анализируемых возрастных периода составил 18,5% ( $p = 0,001$ ); у женщин – от 53,8% в возрасте 25–34 лет до 71,1% в возрасте 55–64 лет, прирост – 17,3% ( $p = 0,002$ ). Еще 41,9% мужчин и 29,1% женщин ( $p < 0,001$ ) в общем (25–64 года) придерживались мнения, что ПАД является ФР, но не считали, что оно оказывает наибольшее отрицательное влияние на состояние здоровья человека. Кроме того, 6% респондентов не расценивали ПАД в качестве значимого ФР для здоровья человека. Этот показатель статистически значимо не различался в зависимости от гендерной принадлежности обследованных и составил 7,6 и 5,3% у мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет соответственно ( $p = 0,084$ ).

Наличие АГ у ближайших родственников (мать, родные сестры в возрасте до 65 лет; отец, родные братья в возрасте до 55 лет) отметили 43 и 58,6% обследованных мужчин и женщин ( $p < 0,001$ ). У мужчин в зависимости от возраста показатель варьировал от 39 до 48% и не достигал статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). У женщин показатель варьировал от 48,4% (25–34 года) до 63,6% (45–54 года), достигая статистически значимых различий между крайними значениями ( $p = 0,002$ ). Во всех возрастных группах женщины имели более высокие значения анализируемого показателя в сравнении с мужчинами ( $p < 0,05$ ).

Субъективное знание уровня своего АД демонстрировали 73,7% мужчин и 84,8% женщин ( $p < 0,001$ ). В обеих гендерных группах показатель нарастал с увеличением возраста. У мужчин прирост показателя за 4 анализируемых десятилетия составил 33,4%; 54,1% (25–34 года) и 87,5% (55–64 года);  $p < 0,001$ . У женщин эта закономерность выглядела следующим образом: прирост показателя 22,4%, 69,6% (25–34 года) и 92% (55–64 года);  $p < 0,001$ . Таким образом, показатель информированности об уровне своего АД в старшей возрастной группе (55–64 года)

не зависел от гендерной принадлежности ( $p = 0,128$ ) и составил в среднем 90,3%.

Согласно опросу 51% мужчин и 53,6% женщин ( $p = 0,336$ ) когда-либо получали сведения от врача или другого медицинского работника об имевшемся у них ПАД. В мужской подвыборке с нарастанием возраста этот показатель увеличивался с 34,3% в младшей группе до 65,8% в старшей возрастной группе ( $p < 0,001$ ). У женщин эта закономерность выглядела следующим образом: 23,4 и 78,0% случаев ( $p < 0,001$ ) для возрастных групп 25–34 и 55–64 года соответственно.

По данным опроса, в течение последних 2 нед накануне исследования каждый четвертый (26,6%) обследованный мужчина и каждая третья (34,6%) женщина принимали лекарства, понижающие АД. В мужской подвыборке за анализируемый возрастной период (25–64 года) показатель возрастал в 14,1 раза: с 3,5% (25–34 года) до 49,5% (55–64 года);  $p < 0,001$ . У женщин динамика показателя характеризовалась его увеличением с 7,6% в младшей возрастной группе до 59,1% – в старшей;  $p < 0,001$ , т.е. он увеличивался в 7,8 раза.

В табл. 2 представлены статистические характеристики распределения систолического АД (САД) в исследованной популяционной выборке в зависимости от пола и возраста обследованных. Проведение подобного анализа позволяет составить представление о популяционных закономерностях изучаемого показателя. Как следует из представленных данных, средние значения показателя во всех возрастных группах в мужской подвыборке были статистически значимо выше, чем у женщин ( $p < 0,001$ ).

За 4 анализируемые возрастные декады средний уровень САД у мужчин в популяции повышался на 21,08 мм рт. ст., или в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ). Данный показатель формировал последовательный возрастной тренд на всем протяжении исследованного периода ( $p < 0,001$ ). Прирост показателя происходил относительно равномерно и составил 4, 5 и 6% между 1 и 2-й, 2 и 3-й, 3 и 4-й группами соответственно. Лимиты вариационного ряда для возраста 25–64 года составили 97 и 221 мм рт. ст. для минимального и максимального значения соответственно. Согласно полученным данным на момент скрининга у мужчин только в младшей возрастной группе не фиксировалось САД выше 200 мм рт. ст. в качестве максимального значения показателя.

В женской популяционной выборке САД увеличивалось с 115,21 мм рт. ст. (25–34 года) до 141,82 мм рт. ст. (55–64 года);  $p < 0,001$ . Поступательный возрастной тренд показателя формировался также последовательно на протяжении всего анализируемого периода. Темп прироста показателя составил 5, 10 и 7% между 1 и 2-й, 2 и 3-й, 3 и 4-й группами соответственно. Лимиты вариационного ряда составили 88 и 222 мм рт. ст. для минимального и максимального значения соответственно.

Максимальные значения САД наблюдались в возрастной группе 55–64 года и составили в среднем 148,3 для мужчин и 141,82 мм рт. ст. для женщин ( $p \leq 0,001$ ). САД  $> 200$  мм рт. ст. в качестве максимального значения анализируемой совокупности признака у женщин встречалось на 10 лет позже, чем у мужчин.

Характеристика обследованной популяции по уровням диастолического АД (ДАД) представлена в табл. 3.

За 4 анализируемые возрастные декады средний уровень ДАД у мужчин в популяции увеличивался на 14,11 мм рт. ст., или в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ). Анализируемый показатель формировал последовательный возрастной тренд на всем протяжении первых трех возрастных групп ( $p < 0,001$ ). В старшей возрастной группе показатель статистически значимо не изменялся ( $p > 0,05$ ). Наибольший темп прироста ДАД в популяции наблюдался у молодых мужчин и составил 10% (от 1 ко 2-й группе). От 2 к 3-й группе темп прироста снизился до 5% и был наименьшим (2%) между 3 и 4-й группами. Лимиты вариационного ряда составили 51 и 150 мм рт. ст. для минимального и максимального значения соответственно.

В женской популяционной выборке ДАД увеличивалось с 74,32 мм рт. ст. (25–34 года) до 84,87 мм рт. ст. (55–64 лет), прирост показателя составил 14% ( $p < 0,001$ ). При этом наибольшим он был между 2 и 3-й анализируемыми возрастными группами – 8%, несколько ниже – между 1 и 2-й группами – 6% и отсутствовал при переходе к старшей возрастной группе – 0%. Лимиты вариационного ряда составили 53 и 128 мм рт. ст. для минимального и максимального значения соответственно.

Максимальные значения ДАД также наблюдались в старшей возрастной группе и составили в среднем 91,23 мм рт. ст. для мужчин и 81,62 мм рт. ст. для женщин ( $p < 0,001$ ).

Во всех возрастных группах и в целом для возраста 25–64 года средние значения и САД и ДАД были статистически значимо выше у мужчин, чем у женщин ( $p < 0,001$ ).

Далее был проведен анализ частоты оптимального, высокого нормального АД и АГ 1–3-й степени, согласно современной классификации АГ в популяционной выборке Томска, в зависимости от пола и возраста обследованных. Данные представлены в табл. 4.

Оптимальный уровень АД в мужской популяционной выборке встречался только в 15,2% случаев. Анализируемый показатель за 4 последовательных десятилетия в популяции снижался в 7,1 раза – с 29,1% (25–34 года) до 4,1% (55–64 года);  $p < 0,001$ . Формирование возрастного тренда отмечено при переходе от 1 ко 2-й возрастной группе ( $p = 0,013$ ) и от 3 к 4-й ( $p = 0,010$ ).

Доля мужчин с нормальным АД в целом для возраста 25–64 лет составила 19,3% и статистически значимо не отличалась от величины предыдущего показателя ( $p > 0,05$ ). За анализируемый возрастной период доля лиц с нормальным АД снижалась в 2 раза – с 26,9% (25–34 года) до 13,5% (55–64 года);  $p = 0,002$ . При этом последовательного возрастного тренда обсуждаемый показатель не формировал ( $p > 0,05$ ).

Высокое нормальное АД зарегистрировано практически у каждого четвертого (22,3%) мужчины. В отдельных возрастных группах показатель варьировал от 26,9 до 18,1% и не проявлял статистически значимой связи с возрастом ( $p > 0,05$ ). Значения АД, соответ-

**Таблица 2. Средние значения САД (мм рт. ст.) в популяционной выборке Томска (ЭССЕ РФ-2012) в зависимости от пола и возраста обследованных**

№	Возраст, лет	n	M	$\sigma$	95% ДИ		Min	Max	Размах
<b>Мужчины</b>									
1	25–34	175	127,25	13,06	125,31	129,20	101	170	69
2	35–44	134	132,76	15,05	130,19	135,33	106	201	95
3	45–54	157	139,49	20,53	136,25	142,73	97	217	120
4	55–64	193	148,33	21,94	145,22	151,45	111	221	110
5	25–64	659	137,46	19,98	135,93	138,99	97	221	124
	СП		136,32						
<b>Женщины</b>									
1	25–34	184	115,21*	10,37	113,70	116,72	88	149	61
2	35–44	173	120,66*	13,09	118,70	122,63	91	157	66
3	45–54	269	132,95*	17,64	130,83	135,07	93	222	129
4	55–64	315	141,82*	22,56	139,32	144,32	90	217	127
5	25–64	941	130,19*	20,47	128,88	131,50	88	222	134
	СП		126,87						

**Примечание.** Здесь и в табл. 3: n – число обследованных, M – средняя арифметическая;  $\sigma$  – стандартное отклонение, 95% ДИ – 95% доверительный интервал средней арифметической, min – минимальное значение, max – максимальное значение вариационного ряда распределения; \* $p < 0,001$ .

**Таблица 3. Средние значения ДАД (мм рт. ст.) в популяционной выборке Томска (ЭССЕ РФ-2012) в зависимости от пола и возраста обследованных**

№	Возраст, лет	n	M	$\sigma$	95% ДИ		Min	Max	Размах
<b>Мужчины</b>									
1	25–34	175	77,12	10,45	75,56	78,68	51	118	67
2	35–44	134	85,17	11,07	83,28	87,06	62	131	69
3	45–54	157	89,41	13,29	87,32	91,51	56	135	79
4	55–64	193	91,23	12,03	89,53	92,94	54	150	96
5	25–64	659	85,82	13,02	84,82	86,62	51	150	99
	СП		85,42						
<b>Женщины</b>									
1	25–34	184	74,32*	9,65	72,91	75,72	53	108	55
2	35–44	173	78,67*	9,11	77,30	80,03	56	107	51
3	45–54	269	84,71*	10,70	83,42	85,99	55	121	66
4	55–64	315	84,87*	11,26	83,62	86,12	60	128	68
5	25–64	941	81,62*	11,25	80,90	82,34	53	128	75
	СП		80,40						

Таблица 4. Характеристика популяционной выборки Томска (ЭССЕ РФ-2012) по частоте встречаемости разных уровней АД

№	Возраст, лет	Категории АД											
		Оптимальное		Нормальное		Высокое нормальное		АГ, степень					
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	1-я		2-я		3-я	
						абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Мужчины</b>													
1	25–34	51	29,1	47	26,9	47	26,9	23	13,1	6	3,4	1	0,6
2	35–44	22	16,4	30	22,4	31	23,1	33	24,6	15	11,2	3	2,2
3	45–54	19	12,1	24	15,3	34	21,7	42	26,8	25	15,9	13	8,3
4	55–64	8	4,1	26	13,5	35	18,1	65	33,7	37	19,2	22	11,4
5	25–64	100	15,2	127	19,3	147	22,3	163	24,7	83	12,6	39	5,6
	СП		16,1		19,9		22,7		24,5		12,1		5,3
<b>Женщины</b>													
1	25–34	126	68,5	32	17,4	13	7,1	8	4,3	5	2,7	0	0
2	35–44	77	44,5	46	26,6	31	17,9	15	8,7	4	2,3	0	0
3	45–54	48	17,8	63	23,4	58	21,6	63	23,4	29	10,8	8	3,0
4	55–64	36	11,4	54	17,1	67	21,3	98	31,1	30	9,5	30	9,5
5	25–64	287	30,5*	195	20,7	169	18,0	184	19,6**	68	7,2*	38	4,0
	СП		36,9		21,4		16,7		16,1		6,2		2,8

\* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,05$  – уровень статистической значимости различия показателей у мужчин и женщин в целом для возраста 25–64 лет.

ствующие 1–3-й степени АГ, встречались у мужчин в 43,2% случаев. В целом у мужчин в 24,7% случаев регистрировались значения, соответствующие 1-й степени АГ. За анализируемый возрастной период показатель увеличивался в 2,6 раза – с 13,1% (25–34 года) до 33,7% случаев (55–64 года);  $p < 0,001$ . Значения, соответствующие 2-й степени АГ, были определены в 12,6% случаев, за 4 анализируемых десятилетия показатель увеличивался в 5,6 раза – с 3,4% (25–34 года) до 19,2% (55–64 года);  $p < 0,001$ . Значения, соответствующие 3-й степени АГ, регистрировались в 5,6% случаев, увеличиваясь с 0,6% в младшей до 11,4% в старшей возрастной группе, демонстрируя прирост показателя за анализируемый период в 19 раз;  $p < 0,001$ .

Оптимальный уровень АД в женской популяционной выборке составил 30,5% случаев ( $p < 0,001$ ). За 4 анализируемых десятилетия обсуждаемый показатель в популяции снижался в 6 раз – с 68,5% (25–34 года) до 11,4% (55–64 года);  $p < 0,001$ . Установлено формирование последовательного возрастного тренда на протяжении всего анализируемого периода ( $p < 0,05$ ).

Нормальное АД регистрировалось у каждой пятой (20,7%) женщины. В отдельных возрастных группах показатель варьировал от 17,1 до 26,6% и не проявлял статистически значимой взаимосвязи с возрастом ( $p > 0,05$ ).

Высокое нормальное АД регистрировалось также у каждой пятой (18%) женщины. За анализируемый период доля лиц с такой категорией АД возрастала в 3 раза – с 7,1% (25–34 года) до 21,3% (55–64 года);  $p < 0,001$ .

Значения АД, соответствующие 1–3-й степени АГ, встречались у женщин в 30,8% случаев. В 19,6% случаев регистрировались значения, соответствующие 1-й степени АГ. За анализируемый период показатель увеличивался в 7,2 раза – с 4,3% (25–34 года) до 33,1% случаев (55–64 года);  $p < 0,001$ . Значения, соответствующие 2-й степени АГ, были определены в 7,2% случаев, статистически значимый прирост показателя между отдельными возрастными группами установили только между декадами жизни 35–44 и 45–54 лет ( $p = 0,003$ ). За 4 анализируемых десятилетия показатель увеличивался в 5,6 раза – с 3,4% (25–34 года) до 19,2% (55–64 года);  $p < 0,001$ . Значения, соответствующие 3-й степени АГ, регистрировались у женщин в 4% случаев. При этом в первых двух возрастных

группах данная категория АД не встречалась вообще (0,0%). В возрасте 45–54 лет обсуждаемый показатель составил 3%, достигая в старшей возрастной группе 9,5% ( $p = 0,002$ ).

Обобщая материалы табл. 4, отметим, что в целом для возраста 25–64 лет частота встречаемости в популяции нормального и высокого нормального АД не зависела от пола обследованных ( $p > 0,05$ ). В то же время оптимальное АД в 2 раза чаще регистрировалось у женщин ( $p < 0,001$ ). Встречаемость же значений АД, соответствующих 1–3-й степени АГ, была выше у мужчин ( $p < 0,001$ ). Наиболее часто и у мужчин, и у женщин в исследованной выборке регистрировалась АГ 1-й степени.

Распространенность АГ по эпидемиологическим критериям в обследованной популяции представлена в табл. 5.

У мужчин 25–64 лет распространенность АГ была несколько выше, чем у женщин, – 50,7 и 46,3% соответственно ( $p = 0,096$ ). За анализируемый возрастной период у мужчин этот показатель увеличивался в 3,7 раза – с 20,0% (25–34 года) до 74,6% (55–64 года);  $p < 0,001$ . У женщин за этот же возрастной период отмечен более интенсивный прирост показателя – с 12,3% (25–34 года) до 73,7% (55–64 года), т.е. в 6 раз;  $p < 0,001$ . В целом, стартуя с существенно более благоприятных эпидемиологических позиций в отношении АГ в возрасте 25–34 лет, уже в возрастной группе 45–54 лет женщины утрачивают имеющиеся преимущества и догоняют по уровню распространенности АГ мужскую популяцию.

Антигипертензивную терапию принимали 52,1% мужчин и 75% женщин с АГ. Эффективность лечения среди данной категории лиц составила 28,2 и 44,9% у мужчин и женщин соответственно в общей возрастной группе ( $p < 0,001$ ). Значения этого показателя в отдельных половозрастных группах указаны в табл. 5. Однако эффективность лечения (к числу всех лиц с АГ) составила 14,7% у мужчин и 33,5% у женщин ( $p < 0,001$ ).

Анализ антигипертензивной терапии показал, что чаще всего представители популяционной выборки с целью контроля АГ принимали препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 54,9 и 53,5% мужчин и женщин соответственно (см. рисунок); второе и третье место по частоте встречаемости занимали препараты из группы диуретиков и  $\beta$ -ад-

реноблокаторов ( $p > 0,05$ ); далее – антагонисты кальция и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Среди принимаемых антигипертензивных средств также встречались и устаревшие препараты (см. рисунок).

Подавляющее большинство обследованных мужчин и женщин с целью контроля АД принимали один антигипертензивный препарат (АП) – 54,3 и 50,3% соответственно. Каждый третий пациент с АД (36 и 35,1% мужчин и женщин соответственно) принимал 2 препарата. Каждый десятый обследованный (8,5 и 13,0% мужчин и женщин соответственно) использовал 3 лекарственных препарата, прием 4 препаратов встречался в единичных случаях – в 1,2 и 1,6% случаев соответственно у мужчин и женщин ( $p > 0,05$ ).

### Обсуждение полученных результатов

Проведенное исследование позволило оценить распространенность АД, особенности распределения разных уровней АД, возрастную динамику АД, эффективность его медикаментозного контроля у мужчин и женщин 25–64 лет неорганизованной популяции Томска.

По результатам исследования установлена недостаточная информированность обследованного населения в отношении роли ПАД; только 1/2 мужчин и 2/3 женщин расценивали его в качестве фактора, оказывающего наибольшее отрицательное влияние на состояние здоровья человека.

Субъективное знание своего уровня АД демонстрировали более 70% обследованных мужчин и 85% женщин. Следует отметить положительную динамику этого показателя в популяции в последние годы. Так, по данным другого выполненного нами в 1996 г. популяционного исследования также у взрослого населения Томска, этот показатель был значительно ниже и составил 60 и 75% у мужчин и женщин этого же возраста соответственно [6]. Нельзя исключить, что это один из результатов реализации Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», которая выполнялась на территории Томской области в 2004–2008 гг.

По данным настоящего исследования, средние уровни САД у мужчин оказались выше, чем у женщин, как в целом для возраста 25–64 лет, так и в отдельных возрастных группах. Следует отметить, что выявленная закономерность имеет некоторые отличия от той, что была нами установлена по результатам популяционного исследования 1996 г. В цитируемом исследовании женщины по уровню этого показателя утрачивали преимущества перед мужчинами после 45 лет [7]. Позитивная динамика показателя у женщин может быть обусловлена более активным медикаментозным контролем ПАД женской частью популяции, о чем неоднократно сообщалось в литературе [3, 4].

Обращает на себя внимание тот факт, что и у мужчин, и у женщин на момент кардиологического скрининга выявлялся уровень САД, превышающий 200 мм рт. ст. Такое значение САД у мужчин регистрировалось начиная с возрастной группы 35–44 лет, у женщин – на 10 лет позже (45–54 года). Выявленный факт свидетельствует о недостаточном контроле АД в популяции, особенно среди мужчин.

Средние уровни ДАД, по данным двух популяционных исследований, у взрослого населения (25–64 года) Томска существенно не различались и составили: 85,9 и 85,8 мм рт. ст., 81,5 и 81,6 мм рт. ст. по данным 1 и 2-го кардиологических скринингов у мужчин и женщин соответственно.

Хорошо известно, что по мере повышения АД сердечно-сосудистый риск непрерывно нарастает. Иными словами, чем выше АД, тем выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Анализ встречаемости отдельных категорий АД у мужчин и женщин позволяет составить представление о сердечно-сосудистом риске в популяции, обусловленном отдельными значениями показателя. В настоящем исследовании оптимальный уровень АД, который сопряжен с наименьшим сердечно-сосудистым риском, был определен лишь у 15,2 мужчин и 30,5% женщин соответственно (см. табл. 4). Проведенный анализ

**Таблица 5. Распространенность АГ по эпидемиологическим критериям и ее медикаментозный контроль в популяционной выборке Томска (ЭССЕ РФ-2012)**

Возраст, лет	Лица с АГ (всего)		Из них лица с АГ + гипотензивное лечение		Из них лица с АГ + гипотензивное лечение + АД < 140/90 мм рт. ст.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Мужчины</b>						
25–34	35	20,0	6	17,1	5	14,3* (83,3)**
35–44	61	45,5	26	42,6	10	16,4 (38,5)
45–54	94	59,9	47	50,0	14	14,9 (29,8)
55–64	144	74,6	95	66,0	20	13,9 (21,1)
25–64	334	50,7	174	52,1	49	14,7 (28,2)
СП		48,6		42,7		14,9 (44,3)
<b>Женщины</b>						
25–34	23	12,5	14	60,9	10	43,5 (71,4)
35–44	36	20,8	24	66,7	17	47,2 (70,8)
45–54	145	53,9	102	70,3	45	31,0 (44,1)
55–64	232	73,7	185	79,7	74	31,9 (40,0)
25–64	436	46,3	325	74,5	146	33,5 (44,9)
СП		38,4		68,8		38,8 (57,5)

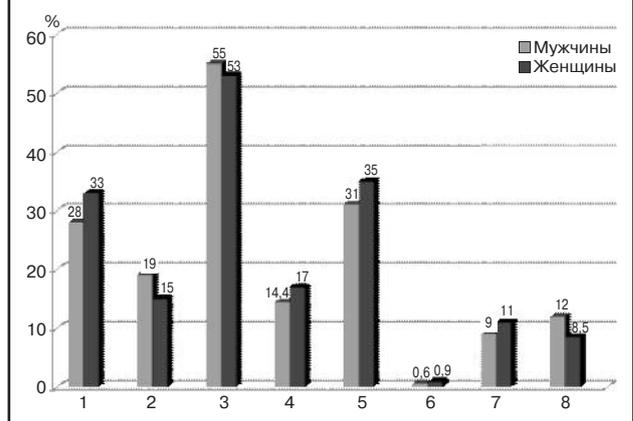
\*Относительно лиц с АГ; \*\*относительно лиц с АГ + гипотензивная терапия.

встречаемости отдельных категорий АД в обследованной популяционной выборке позволяет оценить истинные размеры проблемы, которые необходимо учитывать при реализации лечебно-профилактических мероприятий на региональном уровне.

СП распространенности АГ по эпидемиологическим критериям в данном исследовании составила 48,6 и 38,4% у мужчин и женщин соответственно. Величина СП распространенности АГ оказалась выше аналогичной данных, полученных в ходе исследования, которое было выполнено среди взрослого населения Томска в 1996 г. Соответствующие значения показателя тогда составили 45,1 и 35% у мужчин и женщин соответственно [7].

СП распространенности АГ, полученный в популяционном исследовании населения аналогичного возраста среднего среднурбанизированного города Западной Сибири – Тюмени, составил 50,4 и 41,3% у мужчин и женщин соответственно [5] и был близок к полученным нами данным. В рамках проекта ВОЗ MONICA распространенность АГ по критериям ВНОК 2004 г. в репрезентативной выборке взрослого (25–64 года) населения Новосибирска (сибирского мегаполиса) составила 48%. Частота АГ была выше у мужчин, чем у женщин (49 и 47% соответственно) [7]. Среди 34 центров проекта MONICA наибольшая частота АГ оказалась именно у сибиряков, эта особенность была отмечена как в отношении мужской, так и женской популяций [8]. На более высокие показатели распространенности АГ у населения Западной Сибири указывают и результаты других эпидемиологических исследований, ранее выполненных в нашей стране [9, 10]. Сложившаяся ситуация объясняется многими причинами и в первую очередь влиянием региональных факторов на здоровье населения Сибири [11, 12]. В свое время сибирскими учеными была выдвинута и обоснована концепция северного экологически обусловленного стресса, или синдрома полярного напряжения по В.П.Казначееву (1985 г.). В формировании данного полисиндрома важную роль играют: экологически обусловленное пищевое поведение и его роль в увеличении АД и изменении метаболических процессов у населения более холодных регионов; вынужденная длительная гипокинезия [11]. Перечисленные факторы создают неблагоприятный фон, на который накладываются еще и классические ФР развития ССЗ, действующие на организм независимо от географического места проживания

**Частота применения отдельных групп АГП для контроля АГ у представителей популяционной выборки Томска (ЭССЕ РФ-2012).**



**Примечание.** 1 – β-адреноблокаторы, 2 – антагонисты кальция, 3 – ИАПФ, 4 – БРА, 5 – диуретики, 6 – препараты центрального действия, 7 – симпатолитики/спазмолитики, 8 – комбинированные препараты.

и имеющие высокую распространенность в сибирских популяциях [9, 10, 13, 14]. В сибирских популяциях помимо традиционных высока еще и распространенность психосоциальных ФР, которые играют важную роль в формировании АГ [15].

Высокая распространенность АГ среди населения Томска сочетается с ее низкой выявляемостью. Так, заболеваемость АГ на 1 тыс. взрослого населения (18 лет и старше) в Томске в 2012 г. составила 51,4 случая [16]. Иными словами, службе муниципального здравоохранения известен только один из каждых 8–10 человек с ПАД, которые выявляются в ходе скрининговых популяционных исследований. Данная закономерность – еще одно подтверждение того, что эффективный контроль АГ в популяции по-прежнему остается нерешенной задачей.

Анализ медикаментозного контроля ПАД показал, что с этой целью АГП получают 42,7% мужчин и 68,8% женщин с АГ. При этом эффективность терапии составила у мужчин 14,9% (у всех лиц с АГ) и была закономерно выше среди лиц, получающих АГП. Аналогичные показатели у женщин

были существенно выше. Подобная закономерность наблюдается во всех отечественных исследованиях [3, 4, 6].

Анализ частоты применения разных классов АГП для моно- и комбинированной терапии показал, что чаще всего пациентам с АГ (по мере убывания) назначают ИАПФ (54,9 и 53,6%), диуретики (31,1 и 34,5%),  $\beta$ -адреноблокаторы (28,1 и 33,2%), антагонисты кальция (19 и 15%), БРА (14,4 и 17%), симпатолитики (9 и 11%) и препараты центрального действия (0,6 и 0,9%) у мужчин и женщин соответственно. Аналогичная закономерность у пациентов с АГ, проживающих в Томске и Томской области, была установлена и другими авторами [7]. Лидирующая роль ИАПФ среди назначаемых гипотензивных препаратов показана и в других исследованиях [8, 13].

Учитывая позитивные тенденции, выявленные в ходе проведенного исследования, необходимо заключить – его результаты демонстрируют тот факт, что, несмотря на все достижения медицинской науки и практики, эффективный контроль АГ на популяционном уровне по-прежнему представляет серьезную проблему. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что необходима постоянная интенсивная информационно-образовательная работа среди всего населения и пациентов с АГ, также важно совершенствовать систему выявления и диспансерного наблюдения за больными АГ, причем адекватные организационные технологии необходимы в первую очередь. Именно от адекватности последних будет во многом зависеть успех в борьбе с АГ и ее основными последствиями – инсультом и ИМ.

## Выводы

1. Распространенность АГ (стандартизованный показатель) среди неорганизованной выборки населения Томска, по данным исследования ЭССЕ РФ-2012, составила 48,6 и 38,4% у мужчин и женщин соответственно.

2. В исследованной возрастной группе (25–64 года) средние значения САД и ДАД были статистически значимо выше у мужчин, чем у женщин ( $p < 0,001$ ), и составили 148,33/85,82 и 141,82/81,62 мм рт. ст. соответственно.

3. В исследованной выборке максимальные значения АД (САД и ДАД) регистрировались у мужчин в возрастном диапазоне 35–44 лет, у женщин – на 10 лет позже, в возрасте 45–54 лет.

4. Информированность о своем уровне АД продемонстрировали 73,7% мужчин и 84,8% женщин ( $p < 0,001$ ). Контроль АД (лечение) проводится у 42,7% мужчин и 68,8% женщин с АГ, из них эффективно (достижение целевых значений АД) у 28,2% мужчин и 44,9% женщин ( $p < 0,001$ ).

5. Наиболее часто из АГП назначаются ИАПФ, далее – диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, БРА и другие препараты. Комбинированную терапию получают 45,7% мужчин и 49,7% женщин.

## Литература

1. Демографический ежегодник России. 2012. Стат. сб. Росстат. М., 2012.
2. Потемкина РА, Глазунов ИС, Кузнецова ОЮ, и др. Изучение распространенности поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний среди населения Москвы, Санкт-Петербурга и Твери методом телефонного опроса. Проф. забол. и укреп. здоровья. 2005; 3: 3–16.
3. Варламова ТА, Попова НА, Наумова ВВ, и др. Результаты 10-летнего мониторинга трендов ССЗ и факторов риска, их определителей (проект МОНИКА), среди взрослого населения Москвы. Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний». Материалы. М., 1995.
4. Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. Вестн. Рос. академии медицинских наук. 2013; 2: 4–11.
5. Протокол многоцентрового наблюдательного исследования «Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» ЭССЕ – РФ. М., 2012.
6. Трубочева ИА, Перминова ОА. Информированность и артериальная гипертензия у взрослого населения г. Томска (популяционное выборочное исследование). Сибирский мед. журн. (Томск). 2004; 19 (4): 86–93.
7. Трубочева ИА, Перминова ОА, Шатров СВ, и др. Изучение особенностей распределения уровней артериального давления и распространенности артериальной гипертензии у взрослого населения г. Томска. Кардиология. 2003; 11: 27–31.
8. Шальнова СА, Баланова ЮА, Константинов ВВ, и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–51.
9. Константинов ВВ. Особенности эпидемиологии ишемической болезни сердца и факторов риска среди мужского населения в городах различных регионов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1995.
10. Шальнова СА. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (выборочное исследование). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999.
11. Хаснулин ВИ, Хаснулина АВ, Четчикова ИИ. Северный стресс, формирование артериальной гипертензии на севере, подходы к профилактике и лечению. Экология человека. 2009; 6: 26–30.
12. Николаев КЮ, Николаева АА, Отева ЭА, Пичева ИМ. Проблемы артериальной гипертензии в условиях сибирского региона. Обзор литературы. Сибирский мед. журн. (Томск). 2011; 26 (3): 14–8.
13. Акимова ЕВ, Кузнецов ВА, Гафаров ВВ. Факторы риска ишемической болезни сердца в открытой популяции г. Томени и социальный градиент. Коронарная и сердечная недостаточность. Под общ. ред. Р.С. Карпова. Томск, 2005.
14. Карпов РС, Трубочева ИА, Перминова ОА. Популяционные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослого населения г. Томска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 4: 15–24.
15. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ, и др. 20-летний риск возникновения артериальной гипертензии и социальная поддержка (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). Артериальная гипертензия. 2009; 6 (15): 660–4.
16. Здравоохранение Томской области в 2012 году. Статистический сборник. Томск, 2013.

— \* —

# Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии: возможности урапидила

Т.Е.Морозова, Т.Б.Андрущишина, Д.Г.Шмарова

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

## Резюме

Оптимизация фармакотерапии артериальной гипертензии и дифференцированный выбор лекарственных средств остаются актуальной проблемой для практикующего врача. Однако, несмотря на большой выбор эффективных антигипертензивных лекарственных средств, контроль над уровнем артериального давления остается неадекватным. Большинству пациентов необходима комбинированная терапия с использованием двух и более средств для достижения целевых уровней артериального давления, поэтому выбор препаратов 2-й линии терапии имеет особое значение. В качестве дополнительной терапии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией могут использоваться  $\alpha$ -адреноблокаторы, которые помимо антигипертензивного эффекта обладают рядом других преимуществ, включая улучшение липидного профиля и метаболизма глюкозы, а также уменьшение симптомов доброкачественной гиперплазии простаты. Урапидил оказывает  $\alpha$ -блокирующее действие, а также дополнительно проявляет центральный симпатолитический эффект, опосредованный стимуляцией серотониновых 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов в центральной нервной системе. Доказательная база свидетельствует о том, что препарат обладает выраженным антигипертензивным эффектом в сочетании с благоприятным метаболическим профилем, имеет хороший профиль безопасности и лишен недостатков, свойственных  $\alpha$ -адреноблокаторам, в частности развития рефлекторной тахикардии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фармакотерапия, антигипертензивная терапия, комбинированная терапия,  $\alpha_1$ -адреноблокаторы, урапидил, Эбрантил.

## Rational pharmacotherapy of hypertension. Urapidil potential

Т.Е.Морозова, Т.Б.Андрущишина, Д.Г.Шмарова

## Summary

Optimizing pharmacotherapy of arterial hypertension (AH) and varied selection of medicines remains an urgent problem for practitioners. However, despite the large variety of effective antihypertensive drugs, the control of blood pressure levels remains inadequate. Most patients require combined therapy with two or more agents to achieve target blood pressure levels, so the choice of second-line therapy is of particular importance. As adjunctive therapy in patients with uncontrolled hypertension  $\alpha$ -blockers can be used, which, in addition to the antihypertensive effect, have a number of other benefits including improved lipid profile and glucose metabolism, as well as reducing the symptoms of benign prostatic hyperplasia. Urapidil provides  $\alpha$ -blocking effect and additionally exhibits the central sympatholytic effect which is mediated by stimulation of serotonin 5HT<sub>1A</sub>-receptor in the central nervous system. The evidence base suggests that the drug has antihypertensive effect in combination with a favorable metabolic profile, and has a good safety profile as well, and has no disadvantages inherent to  $\alpha$ -blockers, in particular, the development of reflex tachycardia.

**Key words:** arterial hypertension, pharmacotherapy, antihypertensive therapy, combined therapy,  $\alpha_1$ -blockers, urapidil, ebrantil.

## Сведения об авторах

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: temorozova@gmail.com  
 Андрущишина Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: tbraeva@gmail.com  
 Шмарова Дарья Геннадьевна – клинический ординатор каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: sbmarova\_dg@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) на протяжении длительного времени остается важнейшей медико-социальной проблемой в силу большой распространенности, тяжести осложнений, морального и материального ущерба, наносимого обществу. Именно с этим заболеванием чаще всего приходится сталкиваться практикующим врачам, и от правильно выбранной тактики ведения пациентов с АГ во многом зависит прогноз заболевания, так как неадекватный контроль артериального давления (АД) признан основной причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах [1]. Это делает чрезвычайно важной проблему оптимизации фармакотерапии АГ с целью снижения сердечно-сосудистого риска, а поиск индивидуального подхода к ведению больных АГ и дифференцированный выбор лекарственных средств остаются актуальной проблемой для практикующего врача.

Сегодня в арсенале врача имеется широкий выбор эффективных фармакологических средств для лечения АГ. Однако контроль над уровнем АД часто остается неадекватным, и число людей с неконтролируемым АД постоянно увеличивается [2]. В России принимают антигипертензивные препараты 59,4% больных АГ, но эффективно лечатся лишь 21,5% пациентов [3]. Неадекватное снижение АД является проблемой у всех пациентов с АГ, но особую значимость приобретает у людей с высоким риском развития осложнений.

На Европейском конгрессе кардиологов в сентябре 2013 г. в Амстердаме были утверждены новые рекоменда-

ции по лечению АГ, которые на основании большой доказательной базы позволили сформулировать наиболее рациональные подходы к ведению больных АГ [4].

Общие, основные подходы к фармакотерапии АГ состоят в том, что она должна быть долгосрочной, патогенетически обоснованной, опираться на результаты доказательной медицины и приводить к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Главная долгосрочная цель лечения больных АГ – максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Достижение этой цели возможно путем коррекции модифицируемых факторов риска, лечения ассоциированных клинических состояний, а также, что чрезвычайно важно, коррекции уровня АД и достижения целевых значений АД (табл. 1).

## Стратификация риска и выбор тактики антигипертензивной терапии

Одной из ключевых позиций новых рекомендаций является оценка суммарного риска ССО. Это необходимо для каждого пациента с целью определения индивидуальной тактики ведения и решения вопроса о необходимости антигипертензивной терапии. В зависимости от степени повышения АД и наличия факторов, влияющих на прогноз, риск определяют как низкий, умеренный, высокий и очень высокий (табл. 2).

Большое внимание в новых рекомендациях уделяется значимости немедикаментозных методов коррекции АД (класс рекомендаций А, уровень доказательности I). Всем

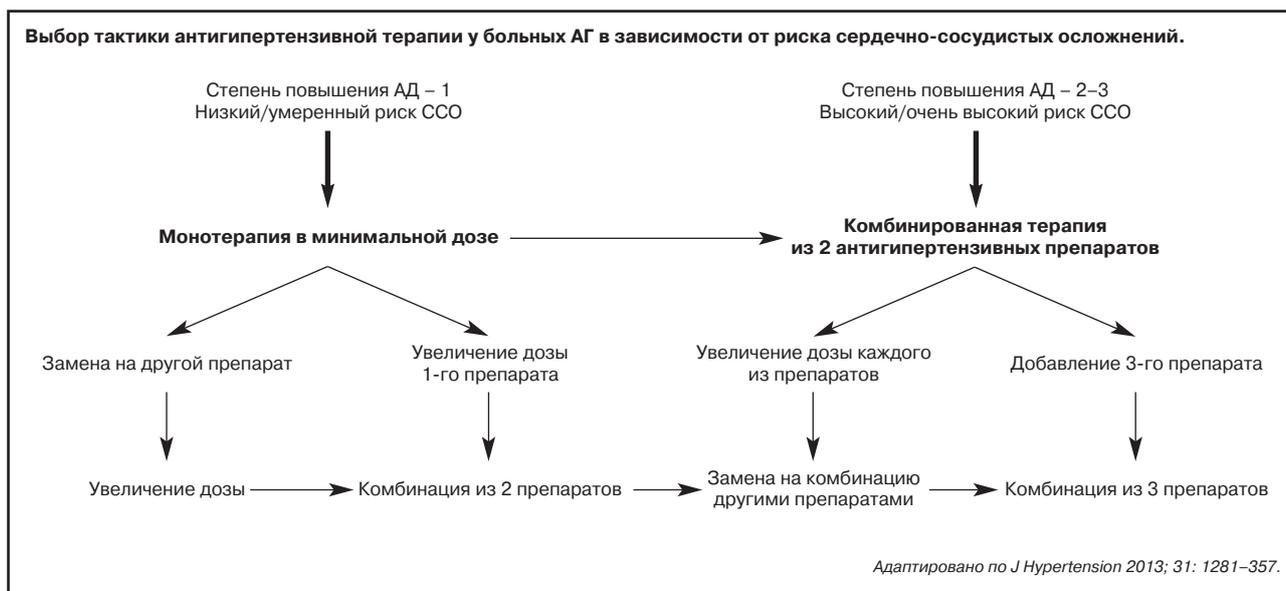
**Таблица 1. Индивидуальный выбор целевого уровня АД в зависимости от уровня риска ССО (ESH/ESC, 2013) [4]**

Уровень риска, ассоциированные заболевания	Целевой уровень, мм рт. ст.	
	САД	ДАД
АГ при низком и умеренном риске сердечно-сосудистых заболеваний	<140	<90
АГ+СД	<140	<85
АГ+ИБС	<140	<90
АГ + нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	<140	<90
АГ+ХБП (в том числе на фоне диабета)	<140	<90
Пожилые больные до 80 лет (исходно АГ 2–3-й степени)	150–140	<90
Физически активные пожилые больные до 80 лет	<140	<90
Малоактивные пожилые больные до 80 лет	Индивидуально	<90
Пожилые больные старше 80 лет (исходно АГ 2–3-й степени)	150–140	<90

**Примечание.** ESH – Европейское общество гипертонии, ESC – Европейское общество кардиологов, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

**Таблица 2. Факторы риска и другие клинические состояния, влияющие на прогноз у больных АГ**

Факторы риска
Возраст (для мужчин – старше 55 лет, для женщин – старше 65 лет)
Курение
Дислипидемия: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ОХС более 4,9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или</li> <li>• ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) и/или</li> <li>• ХС ЛПВП: <ul style="list-style-type: none"> <li>– для мужчин – менее 1,0 ммоль/л (40 мг/дл)</li> <li>– для женщин – менее 1,2 ммоль/л (46 мг/дл)</li> </ul> </li> <li>• ТГ более 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)</li> </ul>
Глюкоза натощак более 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/л)
Нарушение толерантности к глюкозе
Ожирение (ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> )
Абдоминальное ожирение (окружность талии: у мужчин – 102 см и более, у женщин – 88 см и более)
Семейный анамнез развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний: у мужчин – до 55 лет, у женщин – до 65 лет
<b>Бессимптомное поражение органов-мишеней</b>
Пульсовое давление у пожилых более 60 мм рт. ст.
ЭКГ-критерии гипертрофии миокарда ЛЖ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• индекс Соколова–Лайона более 3,5 мВ (<math>SV_1+RV_5/RV_6&gt;35</math> мм)</li> <li>• RaVL более 1,1 мВ</li> <li>• Корнельское произведение более 2440 мм × мс или</li> </ul> ЭхоКГ-критерии ГМЛЖ – индекс ММЛЖ: для мужчин – более 115 г/м <sup>2</sup> , для женщин – более 95 г/м <sup>2</sup>
Утолщение стенки сонной артерии (толщина комплекса интима–медиа сонной артерии 0,9 мм и более) или наличие атеросклеротической бляшки
Лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9
Скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте более 10 м/с
СКФ 30–60 мл/мин/1,73 <sup>2</sup>
Микроальбуминурия 30–300 мг/сут или индекс альбумин/креатинин в моче (3–300 мг/г; 3,4–34 мг/моль)
<b>Сахарный диабет</b>
Глюкоза плазмы натощак более 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) при двух повторных измерениях и/или HbA <sub>1c</sub> более 7% и/или Уровень глюкозы более 11,0 ммоль/л (198 мг/дл)
<b>Сердечно-сосудистые или почечные заболевания</b>
Цереброваскулярные заболевания: ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака
ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация миокарда (шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство)
Сердечная недостаточность, в том числе с сохранной функцией ЛЖ
Заболевания периферических артерий нижних конечностей
ХБП с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 <sup>2</sup> , протеинурия (более 300 мг/сут)
Осложненная ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва
<b>Примечание.</b> ИМТ – индекс массы тела, ЛЖ – левый желудочек, ГМЛЖ – гипертрофия миокарда ЛЖ, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

**Выбор тактики антигипертензивной терапии у больных АГ в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений.**


пациентам с АГ независимо от степени повышения АД и риска ССО следует рекомендовать мероприятия по изменению образа жизни, которые предполагают:

- сокращение потребления соли до 5–6 г/сут;
- сокращение потребления алкоголя (для мужчин не более 20–30 г/сут этанола, для женщин – не более 10–20 г);
- увеличение потребления фруктов и овощей, а также продуктов с низким содержанием жира;
- коррекцию массы тела (индекс массы тела до 25 кг/м<sup>2</sup> и объем талии для мужчин менее 102 см, для женщин – менее 88 см);
- регулярные занятия физическими тренировками до 5–7 раз в неделю по 30 мин;
- отказ от курения.

Мероприятия по изменению образа жизни без лекарственной терапии могут быть рекомендованы:

- больным молодого возраста с изолированной систолической АГ (IIA);
- больным с высоким нормальным АД (IIIA).

Антигипертензивная терапия и одновременная коррекция образа жизни рекомендованы:

- больным АГ 2 и 3-й степени независимо от уровня риска ССО (IA);
- больным АГ 1-й степени, имеющим поражение органов-мишеней или с установленными ассоциированными клиническими заболеваниями: ишемическая болезнь сердца – ИБС, хроническая болезнь почек – ХБП, сахарный диабет – СД (IB);
- больным АГ 1-й степени, имеющим низкий или умеренный риск ССО, если мероприятия по изменению образа жизни не привели к нормализации АД (IIa B);
- больным пожилого возраста, если систолическое АД более 160 мм рт. ст. (IA);
- больным пожилого возраста с АГ 1–2-й степени при условии хорошей переносимости лечения (IIb C).

### Выбор фармакотерапии

Для начальной фармакотерапии больных АГ рекомендованы следующие основные группы антигипертензивных препаратов (IA):

- диуретики (тиазиды, индапамид и хлорталидон);
- β-адреноблокаторы;
- антагонисты кальция;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Результаты метаанализа показали, что основные группы антигипертензивных препаратов по степени снижения АД и влиянию на риск ССО сравнимо одинаковы между собой [5]. Перечисленные группы препаратов мо-

гут назначаться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. В составе комбинированной терапии также возможно применять антигипертензивные препараты других дополнительных групп:

- α-адреноблокаторы;
- агонисты имидазолиновых рецепторов;
- ингибиторы ренина;
- антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Большой арсенал имеющихся лекарственных средств делает чрезвычайно важной и одновременно сложной задачу выбора конкретных препаратов, а дифференцированный выбор лекарственных средств остается актуальной проблемой для практикующих врачей. Особенно это касается больных, имеющих дополнительные факторы риска и сопутствующие заболевания, которые, с одной стороны, ухудшают прогноз при АГ, с другой – ограничивают применение ряда антигипертензивных лекарственных средств.

Большое внимание в новых рекомендациях уделено и обоснованию комбинированной антигипертензивной терапии. В связи с важностью достижения быстрого и стойкого контроля АД большинству больных АГ, особенно при наличии дополнительных факторов риска, для достижения целевого АД требуется именно комбинированная терапия.

Выбор между моно- и комбинированной терапией зависит от индивидуальных особенностей больного, в том числе от степени повышения АД, риска развития ССО. Комбинации из 2 и более гипотензивных препаратов рекомендуется назначать пациентам уже на этапе стартовой терапии, в первую очередь больным с высоким сердечно-сосудистым риском, т.е. больным АГ 2 или 3-й степени и/или с наличием 3 и более факторов риска, с субклиническим поражением органов-мишеней, имеющим СД или метаболический синдром, а также тем, у кого уже есть ассоциированные клинические состояния (см. рисунок).

Проведение комбинированной терапии больным АГ представляется оправданным и обоснованным также и в силу того, что по механизмам развития и становления данное заболевание является многофакторным, и сочетание лекарственных средств с разным механизмом действия, взаимодополняющих друг друга, позволяет оптимально воздействовать на патогенетические механизмы АГ. Рациональная комбинация лекарственных средств подразумевает использование препаратов из разных классов с разным механизмом действия с целью получения дополнительного гипотензивного эффекта и снижения риска развития нежелательных явлений. Сочетание препаратов с разным механизмом действия также может уменьшить изменения в тканях, по-разному влияя на механизмы повреждения органов-мишеней: сердца, сосудов и почек.

Учитывая тот факт, что многие пациенты с АГ нуждаются в комбинировании 2 и более средств для достижения целевых значений АД, выбор препаратов 2 и 3-й линии терапии имеет особое значение.

### **$\alpha$ -Адреноблокаторы**

$\alpha$ -Адреноблокаторы, как было отмечено, относятся к антигипертензивным лекарственным средствам 2-й линии, которые рекомендуют использовать в составе комбинированной терапии [4]. Блокада постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов имеет важное клиническое значение в лечении больных АГ. В основе антигипертензивного действия  $\alpha$ -адреноблокаторов лежит способность тормозить стимулирующие эффекты норадреналина, высвобождающегося из окончаний симпатических нервов, на артерии и вены. Блокаторы  $\alpha$ -адренергических рецепторов представляют собой довольно большую группу лекарственных препаратов, которые с 1960-х годов используются в лечении разных форм АГ. Селективные  $\alpha$ -адреноблокаторы помимо антигипертензивной эффективности, сравнимой с другими антигипертензивными средствами, обладают рядом ценных дополнительных свойств, благодаря которым они особенно полезны при лечении АГ у больных с доброкачественной гиперплазией (аденомой) предстательной железы, атерогенной дислипидемией и СД.  $\alpha$ -Адреноблокаторы обладают выраженным гипотензивным эффектом, и, как было показано в ряде исследований, их назначение в качестве дополнительной терапии приводило к эффективному снижению АД у пациентов с неадекватно контролируемой гипертензией.

Важное клиническое значение имеют внесосудистые эффекты  $\alpha$ -адреноблокаторов. Установлено, что селективные блокаторы  $\alpha_1$ -адренорецепторов могут улучшать липидный состав крови. В частности, они значительно снижают содержание в крови общего холестерина (ОХС) за счет его атерогенной фракции – ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и одновременно повышают уровни антиатерогенных ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Содержание триглицеридов (ТГ) также снижается при лечении  $\alpha_1$ -адреноблокаторами. Влияние доксazosина и других  $\alpha_1$ -адреноблокаторов на липидный состав крови более выражено у больных с дислипидемиями [6, 7]. Эти эффекты могут иметь особое значение для многих пациентов, особенно в пожилом возрасте.

В последние годы перспективным считается использование антигипертензивных препаратов с многофакторным действием, воздействующих на разные патогенетические механизмы становления и прогрессирования АГ и способных нейтрализовать активацию контррегуляторных механизмов. Одним из таких препаратов является урапидил, который сочетает в себе свойства постсинаптического  $\alpha_1$ -адреноблокатора и стимулятора серотониновых 1A-рецепторов сосудодвигательного центра продолговатого мозга [8]. Будучи одним из  $\alpha$ -адреноблокаторов, урапидил также обладает селективной аффинностью к серотониновым 1A-рецепторам. При этом выявлена корреляция между аффинностью урапидила к серотониновым 1A-рецепторам и их центральной гипотензивной активностью [9–13]. Центральное действие урапидила дополняет периферическую блокаду  $\alpha_1$ -адренорецепторов, но также является главной причиной отсутствия рефлекторной тахикардии, которая считается неизбежной при вазодилатации.

Урапидил выпускается под торговым названием Эбрантил в двух лекарственных формах – в виде капсул пролонгированного действия для перорального приема, предназначенных для долгосрочной фармакотерапии АГ, как правило, в составе комбинированной терапии, а также в виде раствора для внутривенных инъекций для купирования гипертонических кризов, при тяжелой или резистентной к лечению гипертензии, периперационной и постоперационной гипертензии и преэклампсии.

К настоящему времени накоплена большая доказательная база, свидетельствующая о высокой антигипертензивной эффективности урапидила у разных категорий больных АГ. Так, во многих исследованиях показаны возможности урапидила в качестве дополнительного средства при проведении комбинированной терапии АГ пациентам с наличием сопутствующих заболеваний, в частности с СД типа 2 и/или гиперлипидемией [14–17]. Лечение урапидилом (Эбрантилом) приводит к достоверному снижению тощакового уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, а также к достоверному увеличению содержания ХС ЛПВП. Наблюдаемый гиполлипидемический эффект является дозозависимым, с достоверно большим снижением уровня ТГ у пациентов, получавших большую дозу препарата. Ретроспективный анализ шести клинических исследований также показал, что лечение урапидилом в дозе 120 мг/сут в течение 3 мес приводило к достоверному снижению ОХС (n=427, -5,9%; p<0,0001) и ТГ (n=64, -18,2%; p<0,0001) [18]. Имеется также много работ, свидетельствующих о возможности купирования гипертонических кризов с помощью этого препарата [19–21].

Помимо использования урапидила для долгосрочной фармакотерапии АГ в ряде клинических ситуаций используется его внутривенное введение. Так, препарат может быть полезен при купировании гипертонических кризов, так как внутривенное его введение приводит к развитию быстрого антигипертензивного эффекта (в течение 2 мин) без рефлекторной тахикардии [19–21].

Внутривенное введение урапидила используется также при развитии периперационной гипертензии у пациентов, подвергающихся разнообразным хирургическим вмешательствам, в частности, при операциях на коронарных артериях [22, 23], на брюшной аорте [24], во время нейрохирургических вмешательств [25], а также для предотвращения эпизодов гипертензии у пациентов, готовящихся к операции по поводу феохромоцитомы [26]. В некоторых Европейских странах внутривенная форма препарата урапидил применяется у женщин с преэклампсией.

Чрезвычайно важным является тот факт, что длительное применение урапидила не вызывает привыкания. Об этом свидетельствует ряд многолетних (до 3 лет) наблюдений. С течением времени эффект урапидила, который пациенты принимали в дозе 30–120 мг/сут не ослабевал без развития феномена привыкания в течение 3 лет наблюдения [27–29].

По результатам большого количества наблюдений урапидил обладает хорошим профилем безопасности и переносимости как при монотерапии, так и при комбинировании с другими средствами. Побочные эффекты, о которых говорится в клинических исследованиях, были легкими и временными, в основном возникали в первую неделю терапии и исчезали при продолжении лечения, к ним относятся головокружение, тошнота, головные боли, утомляемость и ортостатические расстройства. В целом при лечении урапидилом частота развития побочных эффектов сравнима с таковой при назначении других антигипертензивных средств [30].

Преимуществами урапидила является меньшая частота тахикардии и ортостатической гипертензии по сравнению с другими  $\alpha$ -адреноблокаторами вследствие двойного механизма действия [31].

Таким образом, данные литературы и опыт клинического применения урапидила свидетельствуют о том, что препарат обладает выраженным антигипертензивным эффектом в сочетании с хорошим метаболическим профилем, имеет хороший профиль безопасности и лишен недостатков, свойственных  $\alpha$ -адреноблокаторам, в частности развития рефлекторной тахикардии.

### *Literatura*

1. Ezzati M, Lopez A, Rodgers A et al. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Geneva: World Health Organization, 2004.

2. Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox – more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 878–87.
3. Шальнова СА, Баланова ЮА, Константинов ВВ и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *РЖК*. 2006; 4: 45–50.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehb151. <http://www.esh2013.org/wordpress/wp-content/uploads/2013/06/ESH-ESC-Guidelines-2013.pdf>
5. Lau MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338. doi: 10.1136/bmj.b1665
6. Zusman RM. The role of  $\alpha_1$ -blockers in combination therapy for hypertension. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 36–40.
7. Heran BS, Galm BP, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of alpha blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD004643.
8. Van Zvieten PA, Blauw GJ, van Brummelen P. Pharmacological profile of antihypertensive drugs with serotonin receptor and  $\alpha$ -adrenoceptor activity. *Drugs* 1990; 40 (Suppl. 4): 1–8.
9. Fozard JR, Mir AK. Are 5HT-receptors involved in the antihypertensive effects of urapidil. *Brit J Pharmacol* 1987; 90: 24P.
10. Gross G, Hanft G, Kolassa N. Urapidil and some analogues with hypotensive properties show high affinities for 5-hydroxytryptamine (5HT) binding sites of the 5HT<sub>1A</sub>-subtype and for  $\alpha_1$ -adrenoceptor binding sites. *Naunyn-Schmiedeberg. Arch Pharmacol* 1987; 336: 597–601.
11. Güllis RA, Kellar KJ, Quest JA et al. Experimental studies on the neurocardiovascular effects of urapidil. *Drugs* 1988; 35 (Suppl. 6): 20–33.
12. Kolassa N, Beller KD, Sanders KH. Involvement of brain 5HT<sub>1A</sub>-receptors in the hypotensive response to urapidil. *Am J Cardiol* 1989; 64: 7D–10D.
13. Sanders KH, Beller KD, Eltze M et al. Urapidil and some analogs with high affinities for serotonin-1A and  $\alpha_1$ -adrenoceptor binding sites show potent hypotensive activity upon central administration. *Current Opinion Cardiol* 1989; 4 (Suppl. 4): S49–S55.
14. Fariello R, Boni E, Corda L et al. Influence of a new multifactorial antihypertensive on blood pressure and metabolic profile in essential hypertension associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl. A): 65–9.
15. Oren S, Turkot S, Paran E et al. Efficacy and tolerability of slow release urapidil (ebrantil) in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *J Hum Hypertens* 1996; 10: 123–7.
16. Goto Y. Effects of sustained-release urapidil on essential hypertension and hyperlipidaemia: a multicenter clinical trial. *Curr Ther Res* 1992; 51: 870–6.
17. Ferrara LA, Leonetti G, Fogari R et al. Urapidil in hypercholesterolemic hypertensive patients. *Blood Press (Suppl)* 1994; 4: 39–44.
18. Pattenier JW, von Heusinger FC. Effect of urapidil treatment on lipid metabolism in patients with hypertension. *Royal Soc Med Int Congr Symp* 1992; 196: 61–7.
19. Aljotas-Reig J, Bove-Farre I, De Cabo-Frances F et al. Effectiveness and safety of prehospital urapidil for hypertensive emergencies. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 130–3.
20. Cherney D, Strans Sh. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 937–94.
21. Rosei EA, Salvetti M, Farsang C. Лечение осложненных и неосложненных гипертензивных кризов. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. 2007; 2: 66–8.
22. Olmos M, Vidarte MA, Ballester JA et al. Efficacy of a single dose of urapidil for preventing arterial hypertension during the pre-bypass period in coronary surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2000; 47: 337–42.
23. Hess W. Urapidil versus clonidine. Acute haemodynamic effects during control of intraoperative hypertensive episodes. *Drugs* 1990; 40 (Suppl. 4): 77–9. CrossRef.
24. Van Hemelrijck J, Waets P, Aken H van et al. Blood pressure management during aortic surgery – Urapidil compared to isosorbide dinitrate. *J Cardiotborac Vasc Anesth* 1993; 7: 273–78. CrossRef.
25. Zander J, Puchstein C, Aken H van, Lawin P. Urapidil as a supplement to neuroleptanalgesia during neuroanaesthesia. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1304–5.
26. Gosse P, Tauzin-Fin P, Sesay MB et al. Preparation for surgery of pheochromocytoma by blockade of  $\alpha$ -adrenergic receptors with urapidil: what dose? *J Hum Hypertens* 2009; 23: 605–9. CrossRef.
27. Liebau H, Wurst W, Harder I, Solleder P. Metabolically neutral therapy of hypertension. An open, multicenter, prospective long-term study of the tolerance, safety and effectiveness of urapidil. *Fortschr Med* 1988; 106: 651–4.
28. Liebau H, Solleder P, Harder I, Wurst W. Long-term antihypertensive therapy with urapidil. A 3-year open, multicenter trial of tolerance, safety and effectiveness. *Fortschr Med* 1990; 108: 325–8.
29. Haerlin R. Treatment of primary and secondary hypertension. Long-term use of urapidil (Ebrantil®). *Clin Trials J* 1985; 22: 215–25.
30. Dooley M, Goa KL. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998; 56: 929–55.
31. Zancibetti A. Addition of urapidil or metoprolol to the treatment of hypertensive non-responders to nifedipine monotherapy: efficacy and metabolic effects. *Italian Urapidil Study Group. Blood Press (Suppl)* 1995; 3: 38–46.

— \* —

# Современные подходы к комбинированной терапии артериальной гипертензии

Д.А.Напалков, А.В.Жиленко

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, Москва

## Резюме

В статье обсуждаются некоторые изменения, произошедшие в Европейских рекомендациях 2013 г. по сравнению с предыдущим пересмотром, с уклоном на практическую деятельность терапевтов и кардиологов и комбинированную терапию повышенного артериального давления. Также особое внимание уделено одной из наиболее предпочтительных комбинаций антигипертензивных препаратов – сочетанию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагониста кальция и, в частности, периндоприла и амлодипина.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ингибитор АПФ, антагонист кальция, периндоприл, амлодипин.

## Modern approaches to combined therapy of arterial hypertension

DA Napalkov, AV Zhilenko

## Summary

The article discusses some of the changes in the 2013 European Guidelines in comparison with the previous revision with an emphasis on practical activities of cardiologists and therapists as well as the combined therapy of high blood pressure. Also, special attention is paid to one of the preferred combinations of antihypertensives – a combination of ACE inhibitor and calcium antagonist and, in particular perindopril and amlodipine.

**Key words:** hypertension, an ACE inhibitor, a calcium antagonist, perindopril, amlodipine.

## Сведения об авторах

Напалков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Жиленко Анна Владимировна – врач-терапевт лечебно-диагностического отд-ния УКБ №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Подавляющему большинству пациентов с артериальной гипертензией (АГ) вследствие высоких цифр артериального давления (АД) либо из-за повышенного сердечно-сосудистого риска требуется проведение комбинированной антигипертензивной терапии. Однако обсуждение современных принципов антигипертензивной терапии невозможно без понимания целей, задач и тенденций, принятых кардиологическим сообществом. В этой связи в данной публикации мы коснемся целого ряда аспектов обновленных Европейских рекомендаций 2013 г. по диагностике и лечению АГ [1].

## Оценка сердечно-сосудистого риска

Решение о комбинированной терапии принимается во многом на основании оценки сердечно-сосудистого риска. Это может быть шкала Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) либо шкала оценки дополнительного сердечно-сосудистого риска, разработанная экспертами Европейского общества кардиологов. Мы приводим ее в табл. 1 в последней модификации.

Появилось несколько отличий от предыдущих рекомендаций. Во-первых, пациентам с нормальным уровнем АД не присваиваются никаких категорий дополнительного риска, и этот столбец был удален. В этом случае оценку их риска можно проводить при помощи таблиц SCORE. Во-вторых, общая строчка «3 и более факторов риска, поражение органов-мишеней и сахарный диабет (СД)» распалась на две: «3 и более факторов риска» и прогностически более неблагоприятная дефиниция «поражение органов-мишеней, хроническая болезнь почек (ХБП) III стадии или СД». Наличие диабета, таким образом, даже без поражения органов-мишеней наделяет пациентов даже с 1-й степенью повышения АД высоким сердечно-сосудистым риском. И, как следовало ожидать, пациенты с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, ХБП IV–V стадии, а также СД в сочетании с поражением органов-мишеней или факторами риска автоматически становятся пациентами очень высокого риска.

## Когда начинать антигипертензивную терапию

Обновленные рекомендации по начальной антигипертензивной терапии у пациентов с повышенным АД представлены в табл. 2, 3.

## Целевые уровни АД

С точки зрения целевых значений АД, рекомендации последнего пересмотра существенно упростились. Теперь для всех без исключения пациентов целевым уровнем является достижение цифр менее 140/90 мм рт. ст., включая пациентов с СД и ХБП.

У пациентов с СД рекомендуется чуть более жесткий контроль диастолического АД – ДАД (<85 мм рт. ст.), но в целом указанное связано с выводом из пересчета данных крупных исследований о том, что снижение АД ниже уровня 130/80 мм рт. ст. не сопровождается снижением заболеваемости и смертности, а в ряде исследований связано даже с тенденцией к их нарастанию.

У пожилых пациентов старше 80 лет АД рекомендуется начинать снижать при уровне систолического АД – САД ≥160 мм рт. ст. с целевым значением 140–150 мм рт. ст. У лиц 65–79 лет можно достигать принятых для всех целевых значений АД (<140/90 мм рт. ст.) при хорошей переносимости лечения.

## Монотерапия vs комбинированная терапия

Вопрос о важности комбинированной антигипертензивной терапии не стоит сегодня на повестке дня. Дискуссия разворачивается по поводу целесообразности монотерапии в преддверии потенциального перехода на комбинацию препаратов и случаев, когда лечение необходимо начинать сразу с комбинированной терапии.

Метаанализ более чем 40 исследований показал, что комбинация антигипертензивных препаратов двух разных классов приводит к большему снижению АД, чем наращивание дозы при исходно недостаточно эффективной монотерапии [2]. Еще в одном исследовании было продемонстрировано, что пациенты на комбинированной терапии дольше остаются приверженными лечению по сравнению с пациентами на монотерапии [3]. Кроме того, не следует забывать о разных механизмах действия разных классов антигипертензивных средств, что приводит к синергическому и порой потенцирующему антигипертензивному действию. Побочные эффекты препаратов также возникают реже при использовании низких доз препаратов, взятых для комбинации. Европейские рекомендации предлагают несколько модифицированную по сравнению с предыдущим пересмотром схему на-

Таблица 1. Стратификация сердечно-сосудистого риска в зависимости от уровня АД и наличия дополнительных факторов риска

Факторы риска, поражение органов-мишеней, сопутствующие заболевания	АД, мм рт. ст.			
	Высокое нормальное: САД 130–139, ДАД 85–89	1-я степень: САД 140–159, ДАД 90–99	2-я степень: САД 160–179, ДАД 100–109	3-я степень: САД ≥180, ДАД ≥110
Нет		Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
1–2 фактора риска	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный или высокий риск	Высокий риск
≥3 факторов риска	Низкий или умеренный риск	Умеренный или высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Поражение органов-мишеней, ХБП III стадии или СД	Умеренный или высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий или очень высокий риск
Клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание, ХБП ≥IV стадии или СД + поражение органов-мишеней/ факторы риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Таблица 2. Рекомендации по антигипертензивной терапии

Рекомендация	Класс	Уровень
Незамедлительное начало антигипертензивной терапии рекомендовано всем пациентам с АГ 2–3-й степени вне зависимости от сердечно-сосудистого риска через несколько недель после попыток или на фоне модификации образа жизни	I	A
Снижение АД показано также при АГ 1-й степени при наличии высокого риска вследствие поражения органов-мишеней, СД, цереброваскулярной болезни или ХБП	I	B
Начало антигипертензивной терапии рекомендовано пациентам с АГ 1-й степени, имеющим низкий или умеренный риск, если в течение разумного времени ожидания модификация образа жизни не приводит к нормализации уровня АД	IIA	B
У пожилых пациентов начало антигипертензивной терапии рекомендуется при уровне САД ≥160 мм рт. ст.	I	A
Антигипертензивная терапия у пожилых пациентов (по крайней мере у лиц моложе 80 лет) может проводиться при уровне САД 140–159 мм рт. ст. при хорошей переносимости лечения	IIB	C
При отсутствии каких-либо иных обоснований антигипертензивная терапия не должна проводиться пациентам с нормальным повышенным АД (130–139/85–89 мм рт. ст.)	III	A
Отсутствие доказательной базы не дает оснований для начала антигипертензивной терапии у молодых пациентов с повышенным САД, но требует динамического наблюдения за ними	III	A

**Примечание.** Классы рекомендаций: I – однозначная рекомендация, имеются все показания; IIA – следует рассмотреть данное положение; IIB – данное положение может быть рассмотрено; III – не рекомендуется (не показано). Уровень доказательности: A – данные многоцентровых рандомизированных клинических исследований или метаанализов; B – данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований; C – экспертные мнения, данные небольших исследований, ретроспективных исследований или регистров.

значения моно- или комбинированной терапии, которую мы приводим на рис. 1.

### Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов

Среди большого числа рандомизированных клинических исследований по антигипертензивной терапии только в трех комбинированный подход осуществлялся с самого начала лечения как минимум у одной из групп пациентов: это исследование ADVANCE (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ + диуретик vs плацебо; с оговоркой, что терапия назначалась дополнительно к исходно проводившейся терапии) [4], FEVER (антагонист кальция + диуретик vs диуретик + плацебо) [5] и ACCOMPLISH [ИАПФ + диуретик vs ИАПФ (тот же самый) + антагонист кальция] [6]. Во всех других исследованиях лечение начиналось с монотерапии, а впоследствии дополнительно назначались 1–2 антигипертензивных препарата.

При сравнении разных схем антигипертензивной терапии все комбинации приводили приблизительно к сопоставимым результатам как в отношении снижения АД, так и профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7–15]. Исключение составили два ис-

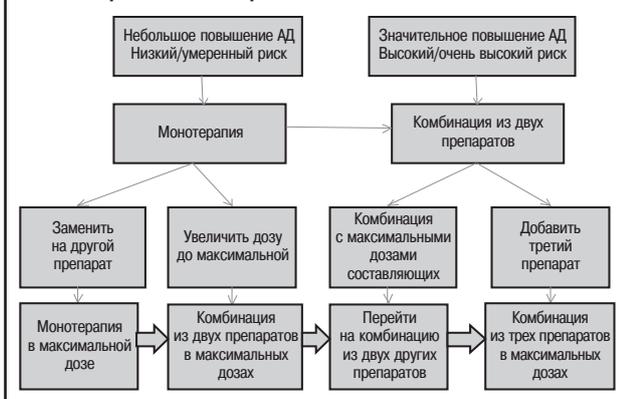
следования, в которых комбинации «блокатор рецепторов к ангиотензину II + диуретик» и «ИАПФ + антагонист кальция» превзошли комбинацию «β-адреноблокатор + диуретик» по профилактике сердечно-сосудистых событий [16, 17]. Следует отметить, что комбинация «β-адреноблокатор + диуретик» продемонстрировала сопоставимую эффективность с другими комбинациями в ряде других исследований [9, 10, 14, 18] и превосходство в сравнении с плацебо в 3 исследованиях [19–21]. Тем не менее на фоне комбинации «β-адреноблокатор + диуретик» возникает достоверно большее число новых случаев СД у предрасположенных к нарушению углеводного обмена лиц по сравнению с другими комбинациями антигипертензивных препаратов [22].

В настоящее время единственным исследованием, в котором проводилось прямое сравнение двух комбинаций препаратов, стало исследование ACCOMPLISH [6], в рамках которого было показано, что при отсутствии разницы в степени снижения АД в обеих группах комбинация «ИАПФ + антагонист кальция» превзошла комбинацию «ИАПФ + диуретик» по числу сердечно-сосудистых событий. Это отчасти можно объяснить более эффективным снижением центрального АД при использовании комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы и ан-

Таблица 3. Начало немедикаментозной или медикаментозной терапии в зависимости от уровня АД и сердечно-сосудистого риска

Факторы риска, поражение органов-мишеней, сопутствующие заболевания	АД, мм рт. ст.			
	Высокое нормальное: САД 130–139, ДАД 85–89	1-я степень: САД 140–159, ДАД 90–99	2-я степень: САД 160–179, ДАД 100–109	3-я степень: САД ≥180, ДАД ≥110
Нет	АГ-терапии не требуется	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни (несколько месяцев)</li> <li>Затем начать антигипертензивную терапию</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни (несколько месяцев)</li> <li>Затем начать антигипертензивную терапию</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни</li> <li>Немедленное начало антигипертензивной терапии</li> </ul>
1–2 фактора риска	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни</li> <li>Антигипертензивной терапии не требуется</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни (несколько недель)</li> <li>Затем начать антигипертензивную терапию</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни (несколько недель)</li> <li>Затем начать антигипертензивную терапию</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни</li> <li>Немедленное начало антигипертензивной терапии</li> </ul>
≥3 факторов риска	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни</li> <li>Антигипертензивной терапии не требуется</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни (несколько недель)</li> <li>Затем начать антигипертензивную терапию</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни</li> <li>Антигипертензивная терапия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни</li> <li>Немедленное начало антигипертензивной терапии</li> </ul>
Поражение органов-мишеней, ХБП III стадии или СД	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни</li> <li>Антигипертензивной терапии не требуется</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни</li> <li>Антигипертензивная терапия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни</li> <li>Антигипертензивная терапия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни</li> <li>Немедленное начало антигипертензивной терапии</li> </ul>
Клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание, ХБП IV стадии или СД + поражение органов-мишеней/ факторы риска	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни</li> <li>Антигипертензивной терапии не требуется</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни</li> <li>Антигипертензивная терапия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни</li> <li>Антигипертензивная терапия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификация образа жизни</li> <li>Немедленное начало антигипертензивной терапии</li> </ul>

Рис. 1. Схема назначения моно- или комбинированной антигипертензивной терапии.



тагониста кальция [23–25]. Именно об одной из таких комбинаций (периндоприл + амлодипин) далее мы поговорим подробнее.

### Комбинация «амлодипин + периндоприл»

Ключевые аспекты, лежащие в основе совместного влияния антагониста кальция амлодипина и ИАПФ периндоприла, представлены на рис. 2. Результаты исследования ASCOT-BPLA [16] у пациентов с АГ, имеющих 3 и более факторов сердечно-сосудистого риска, подтвердили большую эффективность комбинации «амлодипин + периндоприл» по сравнению с уже несколько устаревшей комбинацией «β-адреноблокатор + диуретик».

### Синергическое действие периндоприла и амлодипина у пациентов с АГ

ASCOT-BPLA было многоцентровым проспективным рандомизированным контролируемым исследованием,

в которое были включены 19 257 пациентов с АГ (возраст 40–79 лет), имевших три и более факторов сердечно-сосудистого риска. Пациенты получали амлодипин 5–10 мг в комбинации с периндоприлом 4–8 мг (n=9639) либо ателолол 50–100 мг в комбинации с бендрофлуметиазидом 1,25–2,5 мг и препаратами калия по потребности (n=9618). Первичной конечной точкой в исследовании были нефатальный инфаркт миокарда (включая бессимптомный инфаркт) и фатальное осложнение ишемической болезни сердца (ИБС). Исследование было досрочно остановлено через 5,5 года. В группе амлодипин + периндоприл была отмечена достоверно меньшая общая и сердечно-сосудистая смертность на 11 и 24% соответственно ( $p < 0,05$  для обоих показателей), чем в группе ателолол + тиазидный диуретик. Частота фатального и нефатального инсульта в группе, получавшей ИАПФ и антагонист кальция, также достоверно снизилась на 23% ( $p = 0,0003$ ), а общее число коронарных событий – на 13%. По завершении исследования оказалось, что подавляющее число (78%) пациентов получали комбинированную терапию, а не монотерапию амлодипином. Еще раз необходимо отметить, что данные различия по исходам были выявлены при отсутствии достоверной разницы в степени снижения АД «периндоприл + амлодипин» и «ателолол + бендрофлуметиазид» (разница составила 2,7/1,9 мм рт. ст.).

Результаты исследования ASCOT-BPLA показали, что у пациентов с АГ, имеющих умеренный риск развития сердечно-сосудистых событий, терапия амлодипин + периндоприл превосходит лечение комбинацией ателолол + бендрофлуметиазид в отношении снижения всех сердечно-сосудистых событий, общей смертности, а также степени риска развития новых случаев СД. В настоящее время комбинация ИАПФ + антагонист кальция рассматривается как одна из приоритетных при необходимости назначения комбинированной антигипертензивной терапии.

Рис. 2. Синергические эффекты периндоприла и амлодипина у пациентов с АГ и ИБС [26].



**Синергическое действие комбинации периндоприла с антагонистами кальция при вторичной профилактике у пациентов со стабильным течением ИБС**

Эти данные были получены на основании анализа в подгруппах, проведенного по исследованию EUROPA [27]. В данном исследовании часть пациентов получали комбинацию периндоприла с антагонистами кальция, другие – не получали антагонистов кальция либо получали вместо периндоприла плацебо. Оказалось, что на фоне комбинированной терапии периндоприлом и антагонистами кальция отмечалась меньшая частота достижения первичной конечной точки по сравнению с пациентами, получавшими только антагонисты кальция или находившимися без антигипертензивной терапии.

Пациенты, которым предпочтительно назначение комбинации ИАПФ + амлодипин с позиций Европейских рекомендаций 2013 г.:

- с СД (предпочтительно);
- с метаболическим синдромом (предпочтительно);
- с диабетической и недиабетической нефропатией (предпочтительно);
- с перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой (предпочтительно);
- с ИБС (предпочтительно);
- с атеросклерозом и заболеваниями периферических сосудов (предпочтительно);
- пожилые пациенты (начинать с антагонистов кальция);
- с гипертрофией левого желудочка (начинать с ИАПФ).

**Новая комбинация амлодипин + периндоприл в России**

Недавно на российский рынок вышел препарат Дальнева – новая фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина производства компании КРКА. Примечательно, что Дальнева является первой генерической комбинацией периндоприла и амлодипина в нашей стране. Еще одной важной особенностью препарата является тот факт, что в его состав входит эрбуминовая соль периндоприла, на которой в свое время проводились все наиболее значимые международные исследования по периндоприлу и его комбинации с амлодипином (ASCOT, STRONG и др.).

Рис. 3. Подход к выбору различных вариантов фиксированных комбинаций периндоприла и амлодипина.

4 мг + 10 мг САД от 160 мм рт. ст. и выше + ИБС (стенокардия)	→ Увеличение АД	8 мг + 10 мг САД от 180 мм рт. ст. (пациенты высокого и очень высокого риска)
↑ Стенокардия		↑ Увеличение АД
4 мг + 5 мг САД от 160 мм рт. ст., или 1-я степень АГ + высокий/очень высокий риск	→ ↑ Факторы риска	8 мг + 5 мг САД от 160 мм рт. ст., в том числе факторы риска, сопутствующие заболевания (например, сахарный диабет или метаболический синдром)

Дальнева принимается внутрь, по 1 таблетке 1 раз в день, предпочтительно утром перед приемом пищи. Препарат выпускается в удобной блистерной упаковке, которая может способствовать формированию приверженности назначенной терапии.

Дальнева выпускается в следующих дозировках: 4 мг периндоприла + 5 мг амлодипина, 4 мг периндоприла + 10 мг амлодипина, 8 мг периндоприла + 5 мг амлодипина и 8 мг периндоприла + 10 мг амлодипина. Минимальная дозировка (**периндоприл 4 мг + амлодипин 5 мг**) может подойти в качестве начальной комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с 1-й степенью повышения САД, но имеющих высокий или очень высокий риск, а также у всех больных с повышением АД свыше 160/100 мм рт. ст. При наличии сопутствующей ИБС и необходимости усилить антиангинальную терапию можно перейти на дозу **периндоприл 4 мг + амлодипин 10 мг**. Эта же фиксированная доза может рассматриваться в качестве приоритетной при развитии сухого кашля на прием максимально назначенной ранее дозы Дальневой (**8 мг периндоприла + 10 мг амлодипина**). Дозировка **периндоприл 8 мг + амлодипин 5 мг** может применяться у пациентов с АГ, имеющих множественные факторы риска,

сопутствующие заболевания (например, сахарный диабет или метаболический синдром), а максимальная фиксированная комбинация **периндоприл 8 мг + амлодипин 10 мг** – при АГ 3-й степени и как компонент лечения рефрактерной (резистентной к терапии) АГ. Схематический подход к выбору доз представлен на рис. 1.

Таким образом, широкий спектр дозировок позволяет индивидуально подойти к каждому пациенту, который нуждается в терапии периндоприлом и амлодипином. Очевидно, что в арсенале медикаментозных средств лечения пациентов с АГ и ИБС комбинация амлодипина и периндоприла может занять достойное место.

#### Литература

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; doi:10.1093/eurheartj/ehf151
- Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
- Corrao G, Parodi A, Zamboni A et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28: 1584–90.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
- Liu L, Zhang Y, Liu G et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157–72.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
- Zanchetti A, Bond MG, Hennig M et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–7.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29: 2669–80.
- ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
- Black HR, Elliott WJ, Grandits G et al. CONVINC Trial group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of

*Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. JAMA* 2003; 289: 2073–82.

- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. INVEST investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–6.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and  $\beta$ -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
- Dalhof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Dalhof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and  $\beta$ -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
- SHEP Co-operative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
- Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986; 293: 1145–51.
- Dalhof B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–5.
- Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3–10.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
- Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55: 1314–22.
- Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 54: 716–23.
- Scheen AJ, Krzesinski GM. Combinaison fixe perindopril-amlodipine (Coveram) dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance coronarique. *Rev Med Liege* 2009; 64 (4): 223–7.
- Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.

— \* —

# Коагулогические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции взрослого населения Томска

А.Б.Добровольский<sup>1</sup>, Е.В.Титаева<sup>1</sup>, Е.Б.Яровая<sup>2</sup>, А.Н.Сторожилова<sup>1</sup>, Ю.В.Жернакова<sup>1</sup>, Е.В.Ощепкова<sup>1</sup>, Е.П.Панченко<sup>1</sup>, И.А.Трубачева<sup>3</sup>, В.Н.Серебрякова<sup>3</sup>, В.С.Кавешников<sup>3</sup>, И.Е.Чазова<sup>1</sup>, Р.С.Карпов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва

<sup>3</sup>ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

## Резюме

В работе представлен анализ уровня фибриногена, D-димера и глобального показателя, характеризующего антикоагулянтную функцию системы протеина С (ТромбоПас), у 1104 обследованных из взрослого неорганизованного населения 25–64 лет г. Томска, выполненный в рамках проекта ЭССЕ РФ – 2012 (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в Регионах Российской Федерации). Проанализированы взаимосвязи этих показателей с основными демографическими и клиническими характеристиками. Наличие хотя бы одного из маркеров гиперкоагуляции, к которым относили уровень фибриногена, превышающий 3,7 г/л, D-димера – 500 нг/мл, а индекс ингибирования образования тромбина в тесте ТромбоПас (PIC1%) ниже или равный 84%, выявлено у 55,44% обследованных. При этом у 2,72% обследованной популяции наблюдалось сочетание всех трех маркеров гиперкоагуляции, сочетание как минимум одного из маркеров гиперкоагуляции и/или таких факторов риска, как артериальная гипертония (АГ) и ожирение (индекс массы тела – 30 кг/м<sup>2</sup> и более), наблюдалось у 36,87% обследованных. Маркеры гиперкоагуляции, АГ и ожирение отсутствовали лишь у 19,47% обследованных. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высоком риске тромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в исследованной группе населения и обосновывают целесообразность разработки адекватных методов их профилактики.

**Ключевые слова:** эпидемиологическое исследование, взрослое население, фибриноген, D-димер, система протеина С, ожирение, артериальная гипертония.

## Coagulative risk factors of heart disease in the adult population of Tomsk

AB.Dobrovolsky, EV.Titaeva, EBYarova, AN.Storozhilova, Yu.VZhernakova, EV.Oschepkova, EP.Panchenko, IA.Trubacheva, VN.Serebryakova, VS.Kavesbnikova, IE.Chazova, RS.Karpov

## Summary

The following paper presents an analysis of fibrinogen and D-dimer levels and global index characterizing the anticoagulant function of protein C (ThromboPas) of Tomsk adult unorganized population were examined within the framework of ECCERF-2012 (Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the Russian Federation) project.

The relationships of these parameters with the main demographic and clinical characteristics were analyzed. The presence of at least one of the markers of hypercoagulability, which include fibrinogen level higher than 3,7 g/l D-dimer – 500 ng/ml, and the index of inhibition of thrombin formation in the ThromboPas (PIC1%) test, that is lower or equal to 84%, was found in 55,44% of the patients. At the same time, in 2,72% of the surveyed population a combination of all three hypercoagulation markers was observed, whereas a combination of at least one of the mentioned markers and / or risk factors such as arterial hypertension (AH) and obesity (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) was observed in 36,87% of patients. Hypercoagulation markers, hypertension and obesity were absent only in 19,47% of patients. Thus, the results suggest a high risk of thrombotic complications of cardiovascular disease (CVD) in the studied population and justify the feasibility of developing adequate methods to prevent them.

**Key words:** an epidemiological study, the adult population, fibrinogen, D-dimer, protein C system, obesity, hypertension.

## Сведения об авторах

Добровольский Анатолий Борисович – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ РКНПК Минздрава России. E-mail: abdobrovolsky@inbox.ru.

Титаева Елена Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ РКНПК Минздрава России. E-mail: evliti@mail.ru

Яровая Елена Борисовна – д-р физ.-мат. наук, доц. каф. теории вероятностей МГУ им. М.В.Ломоносова.

E-mail: yarova@tech.math.msu.ru

Сторожилова Анна Николаевна – врач-лаборант отд. клинической иммунологии ФГБУ РКНПК Минздрава России.

E-mail: anstor@inbox.ru.

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

Минздрава России. E-mail: juli001@mail.ru

Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК

Минздрава России. E-mail: artbyplab@list.ru

Панченко Елизавета Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ РКНПК Минздрава России.

E-mail: lizapanchenko@mail.ru.

Трубачева Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, рук. отд.-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. E-mail: tia@cardio.tsu.ru

Серебрякова Виктория Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд.-ния популяционной кардиологии с группой научно-

медицинской информации, патентоведения и международных связей ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. E-mail: vsk75@yandex.ru

Кавешников Владимир Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд.-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской

информации, патентоведения и международных связей ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. E-mail: vsk75@yandex.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, дир. Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова

ФГБУ РКНПК Минздрава России. E-mail: c34b@yandex.ru

Карпов Ростислав Сергеевич – д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, дир. ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. E-mail: tvk@cardio.tsu.ru

## Введение

Тромбозы являются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения развитых стран. В России на их долю приходится до 57% всех смертей взрослого населения [1, 2]. Врожденные тромбофилии в большей степени повышают риск венозных, чем артериальных, тромбозов и выявляются чаще у лиц, перенесших тромботические осложнения в молодом возрасте. Наиболее опасными тромбофилиями являются дефициты антитромбина

или протеинов С и S, носительство которых связано с 10–20-кратным увеличением риска венозных и 5–10-кратным увеличением риска артериальных тромбозов [3–5]. К счастью, в популяции тромбофилии высокого риска встречаются достаточно редко, ≈0,02%. Такие тромбофилии, как полиморфизм генов фактора V (G1691A), протромбина (G20210A), ингибитора активаторов плазминогена типа 1 (4G/5G) и метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T), частота встречаемости кото-

рых в популяции варьирует от 2 до 50%, ассоциируются с увеличением риска венозных тромбозов в 1,5–5 раз, и артериальных – только в 1,06–1,3 раза [7, 8]. Это свидетельствует в пользу того, что в большинстве случаев тромбозы у лиц средней и старшей возрастных групп развиваются как следствие основного заболевания (атеросклероз, рак, инфекции, травмы и т.д.). В то же время классические факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) посредством множественных механизмов могут приводить к гиперкоагуляционным изменениям системы гемостаза [9, 10]. Очевидно, что их изучение необходимо для разработки эффективных методов лечения и профилактики тромботических осложнений ССЗ.

Данная работа является фрагментом многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в рЕгионах Российской Федерации). Ее целью было изучение распространенности протромботических изменений в системе гемостаза и их взаимосвязей с классическими ФР ССЗ в популяции взрослого населения среднеурбанизированного города Западной Сибири. В качестве показателей, исследование которых представлялось целесообразным выполнить в первую очередь, были выбраны фибриноген, D-димер и ТромбоПас.

Значимость фибриногена и D-димера как ФР и маркеров ССЗ показана во многих сравнительных и проспективных исследованиях, которые в развитых странах мира стартовали еще в середине 1970-х годов [11] и продолжают до настоящего времени [12, 13]. В России подобные исследования не проводились. ТромбоПас – это наименование теста, первоначально разрабатывавшегося как метод выявления тромбофилий, приводящих к снижению антикоагулянтной функции протеина С. В их число входят дефицит протеинов С и S, антифосфолипидный синдром и резистентность фактора V (G1691A) к расщеплению активированным протеином С [14]. Однако исследования, выполненные в последние годы, показали, что ТромбоПас позволяет также выявлять гиперкоагуляционные изменения в этой системе, вызываемые такими ФР ССЗ, как нарушения метаболизма углеводов и липидов [15], повышение уровня медиаторов воспалительных реакций [16]. Эти данные послужили основанием для включения теста ТромбоПас в число исследуемых показателей.

## Материалы и методы

Объектом исследования явилась случайная популяционная выборка мужского и женского неорганизованного населения в возрасте 25–64 лет г. Томска. Детали формирования выборки и обследования по программе кардиологического скрининга представлены в статье И.Е.Чазовой и соавт. [17]. Определение коагулологических показателей было выполнено у 1104 из 1600 лиц, включенных в исследование.

Забор крови осуществлялся по стандартной методике с использованием вакутейнеров, содержащих 1/10 объема 0,109 М цитрата натрия. В пределах 1 ч от момента забора кровь центрифугировали при комнатной температуре в течение 10 мин при 3000 об/мин. Из среднего слоя плазмы отбирали 2 аликвоты объемом 0,5 мл в пробирки Эппендорфа, которые замораживали и хранили при -18°C до пересылки в центральную лабораторию. Плазму транспортировали в пенопластовых контейнерах, заполненных сухим льдом.

Для определения коагулологических показателей были произвольным образом отобраны 1125 образцов плазмы из имеющихся 1600. Непосредственно перед проведением анализа пробы размораживались в твердотельном термостате при 37°C в течение 10 мин. После размораживания и перемешивания проводилась визуальная оценка образца. Пробы, в которых обнаруживались сгустки или осадок, были выбракованы (n=21), а имеющие высокую мутность или признаки гемолиза в анализ включались, но в базе помечались как подозрительные.

Фибриноген определяли по методу Клауса на автоматическом анализаторе STA-compart с использованием на-

бора реактивов STA-Fg производства Diagnostica Stago (Франция).

D-димер определяли ручным иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Asserachrom D-Di производства Diagnostica Stago (Франция). Измерения проводили на планшетном фотометре Multiscan Go производства ThermoFisher (Финляндия).

Определение показателя ТромбоПас проводили с использованием набора реактивов ThromboPath на автоматическом анализаторе ACL TOP 500 производства Instrumentation Laboratory (США). Этот показатель характеризует величину ингибирования начальной скорости образования тромбина, вызванного активацией протеина С исследуемой плазмы ферментом Protac. Результат теста представляется в виде PIC1% (аббревиатура английского наименования Protac-Induced Coagulation Inhibition percentage), которые вычисляются по формуле:

$$\text{PIC1\%} = \left( \frac{dA405 \text{ без активатора} - dA405 \text{ с Protac}}{dA405 \text{ с Protac}} \right) \times 100.$$

На момент выполнения анализов персонал лаборатории данными по обследованию пациентов не располагал.

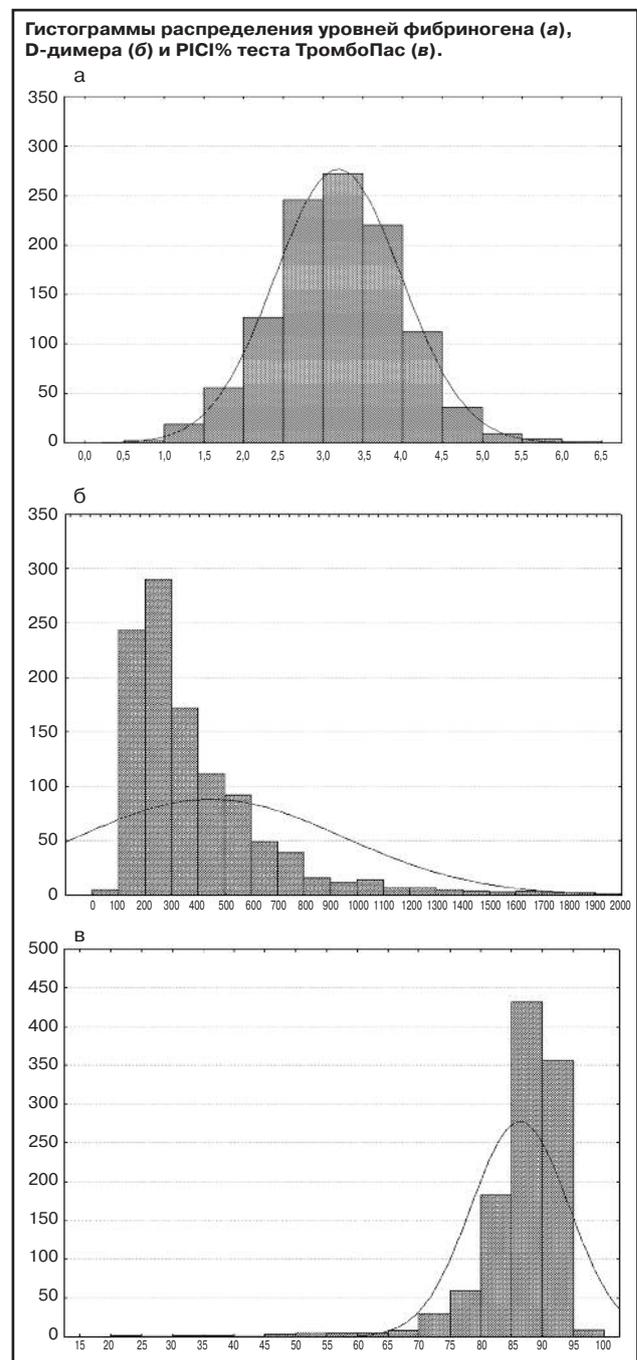


Таблица 1. Распределение коагулологических показателей в зависимости от основных демографических и клинических характеристик

Показатель	Возраст, лет		Фибриноген, г/л		D-димер, нг/мл		ТромбоПас, PIC1%
	M±SD	медиана (IQR)	M±SD	медиана (IQR)	M±SD	медиана (IQR)	M±SD
Вся выборка (n=1104)	48±11,3	51 (40; 58)	3,2±0,79	3,2 (2,67;3,72)	448±500	307 (207; 505)	86,4±7,94
Мужчины (n=377)	46±11,9	48 (36; 57)	3,1±0,80	3,1 (2,57; 3,63)	392±451	255 (167; 431)	87,2±8,08
Женщины (n=727)	49±10,9	52 (42; 59)	3,24±0,79	3,3 (2,71; 3,73)	477±522	330 (223; 519)	85,9±7,84
p (M vs Ж)	0,00002		0,004			<0,00001	
Без АГ (n=524)	43,2±11,53	42 (33; 53)	3,1±0,77	3,1 (2,60; 3,60)	408±516	262 (186;441)	86,1±7,51
АГ (n=580)	53,1±8,86	55 (48,5; 60)	3,3±0,81	3,3 (2,79; 3,82)	484±484	343 (229; 557)	
p	<0,00001		0,00001			<0,00001	
ИМТ<30 (n=743)	46,5±11,65	48 (37,56)	3,1±0,76	3,1 (2,61; 3,6)	430±543	278 (197; 464)	86,4±7,75
≥30 (n=361)	52,0±9,57	54 (47,60)	3,4±0,83	3,4 (2,83; 3,90)	484±398	369 (239; 573)	86,3±8,33
p	<0,00001		<0,00001			<0,00001	

Таблица 2. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между исследованными показателями и основными характеристиками больных

	Возраст	Фибриноген	D-димер	ТромбоПас, PIC1%
Возраст		0,252 p<0,00001	0,408 p<0,00001	0,056 p=0,06
ИМТ	0,313 p<0,00001	0,207 p<0,00001	0,179 p<0,00001	0,065 p=0,03
САД	0,433 p<0,00001	0,154 p<0,00001	0,136 p<0,00001	0,070 p=0,02
ДАД	0,298 p<0,00001	0,129 p=0,00002	0,105 p=0,00005	0,066 p=0,003
Фибриноген			0,170 p<0,00001	0,130 p=0,00002
D-димер				-0,151 p<0,00001

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 3. Частота сочетания признаков гиперкоагуляции с АГ и ожирением в исследованной популяции жителей г. Томска

Количество выявленных признаков гиперкоагуляции	Без клинических ФР, n=420 (38,04%)	АГ, ИМТ<30 кг/м <sup>2</sup> , n=323 (29,26%)	ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> , без АГ, n=104 (9,42%)	АГ+ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> , n=257 (23,28%)
0	215 (19,47%)	151 (13,68%)	42 (3,80%)	84 (7,61%)
1	157 (14,22%)	123 (11,14%)	37 (3,35%)	109 (9,87%)
2	45 (4,08%)	41 (3,71%)	22 (1,99%)	48 (4,35%)
3	3 (0,27%)	8 (0,72%)	3 (0,27%)	16 (1,45%)

Примечание. В ячейках таблицы приведены число лиц с выявленными признаками и их доля в % от общего числа обследованных (n=1104).

Результаты анализов пересылались организаторам исследования в виде электронной таблицы Microsoft Excel для внесения в информационно-аналитическую базу данных (EsseMain.mdb), структура которой была разработана специалистами ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины (Москва).

Математическая и статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов прикладных программ статистической обработки медицинской информации SPSS, версия 11,5 и STATISTICA, версия 7,0. Для коагулологических показателей приведены как среднее (M) и его стандартное отклонение (SD), так и медиана и интерквартильный размах (IQR). Характер распределения количественных признаков определяли методом визуальной оценки гистограмм распределения, при необходимости использовали критерий Шапиро–Уилка. Сравнение выборочных средних в двух группах осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента для равных или неравных дисперсий или проводили сравнение распределений с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали p<0,05.

### Результаты исследования

Распределение уровня коагулологических показателей во всей обследованной выборке и в зависимости от основных демографических и клинических характеристик представлено на рисунке и в табл. 1. Из исследованных показателей только для фибриногена наблюдалось нормальное распределение и значение среднего и медианы были очень близкими как во всей популяции, так и в группах больных с артериальной гипертензией (АГ) или ожирением. Наибольшей асимметрией со скусом в сторону высоких значений характеризовалось распределение уровней D-димера.

Уровни D-димера и фибриногена у женщин оказались достоверно выше, а индекс PIC1% теста ТромбоПас ниже, чем у мужчин (см. табл. 1). Более высокие значения фибриногена и D-димера выявлялись также у больных АГ и ожирением. Одной из причин такого гиперкоагуляционного смещения могло быть то, что средний возраст женщин в обследованной выборке был достоверно выше, чем у мужчин, и пациенты с АГ или ожирением были старше лиц без этих заболеваний.

Действительно, как можно видеть из табл. 2, уровни D-димера и фибриногена положительно коррелировали

с возрастом. Значимые положительные корреляции наблюдались также между фибриногеном и D-димером и отрицательная между D-димером и индексом PCSI% теста ТромбоПас. Важно подчеркнуть, что уровни фибриногена и D-димера коррелировали также с такими клиническими показателями, как индекс массы тела (ИМТ) и артериальное давление.

Наличие множественных корреляций исследованных показателей гемостаза как между собой, так и с такими классическими ФР ССЗ, как АГ и ожирение, определило целесообразность проведения анализа частоты сочетания неблагоприятных признаков в обследованной популяции. Для первоначального анализа к гиперкоагуляционным мы отнесли значения фибриногена больше 3,7 г/л, D-димера – больше 500 нг/мл, а индекса PCSI%  $\leq 84\%$ , соответствующие с точностью до округления 4-му квартилю распределения первых двух показателей и 1-му квартилю индекса PCSI%.

Как можно видеть из данных, представленных в табл. 3, только у 19,47% обследованных не выявлено ни одного из 5 анализируемых ФР ССЗ. У 18,57% обследованных с отсутствием АГ и ожирения выявлялся хотя бы один из маркеров гиперкоагуляции. Их сочетание с АГ (без ожирения) отмечалось у 15,58%, а с ожирением (без АГ) – у 5,62% обследованных. Сочетание хотя бы одного из маркеров гиперкоагуляции с двумя классическими ФР (АГ и ожирение) выявлено у 15,67% обследованных. Отметим, что только у 3 из 30 (2,72%) обследованных, у которых результаты всех трех коагулологических тестов свидетельствовали о гиперкоагуляции, не выявлены такие ФР, как АГ и ожирение, а сочетание АГ и ожирения наблюдалось у 16 человек.

## Обсуждение

Еще в первом проспективном популяционном исследовании, посвященном изучению прогностической значимости компонентов системы гемостаза в риске развития ССЗ, было показано, что с повышением уровня фибриногена увеличивается риск сердечно-сосудистой смерти, и кроме того, у умерших за период наблюдения сочетание повышенного уровня двух факторов системы свертывания выявлялось в 3 раза чаще, чем у выживших [11]. Роль фибриногена в развитии сердечно-сосудистых осложнений может быть обусловлена тем, что он в значительной степени определяет вязкость плазмы, участвует в адгезии клеток, агрегации тромбоцитов, проникает в атеросклеротические бляшки, где превращается в фибрин, связывающий тромбин и стимулирующий миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток и моноцитов [18].

Значимость фибриногена как ФР ССЗ была подтверждена в более чем 20 проспективных исследованиях, выполненных за последние 30 лет. Хотя во многих работах, как и в нашей, выявлялась связь уровня фибриногена с традиционными ФР, в большинстве исследований фибриноген проявлялся как независимый предиктор ССЗ, значимость которого увеличивалась при сочетании с гиперлипидемией или гипертензией [19–21]. Недавно выполненный метаанализ, объединивший результаты наблюдения за 185 892 пациентами, показал, что добавление данных по фибриногену к таким показателям, как возраст, пол, курение, общий холестерин и холестерин липопротеинов высокой плотности, артериальное давление и диабет, повышает точность прогноза риска ССЗ [22].

Средние уровни фибриногена у включенных в этот метаанализ пациентов (~2/3 из Западной Европы, ~1/3 из Северной Америки) и в обследованной нами популяции г. Томска оказались очень близкими –  $3,15 \pm 0,74$  и  $3,2 \pm 0,80$  г/л соответственно. Однако следует отметить, что наша выборка была в среднем на 10 лет моложе –  $59,3 \pm 8,4$  и  $48 \pm 11,3$  года соответственно. Опережающее повышение уровня фибриногена у жителей г. Томска (среднеурбанизированного города Западной Сибири) по сравнению с западной популяцией может быть следствием как более тяжелых климатических и/или социально-экономических условий, так и большей распространен-

ности заболеваний, вызывающих повышение фибриногена (см. табл. 1). Учитывая явную связь уровня фибриногена с такими показателями, как артериальное давление и ИМТ (см. табл. 2), а также то, что у лиц среднего возраста величина сезонных изменений находится в пределах всего ~2% [23], последнее представляется более вероятным. Однако насколько это соответствует действительности, покажут результаты анализа уровня фибриногена в других регионах РФ.

D-димер является маркером образования и расщепления фибрина. Его значимость как ФР ССЗ и маркера тромбозов показана во многих сравнительных и проспективных исследованиях [12, 13, 24–26]. Наиболее часто определение D-димера применяется для исключения венозных тромбозов, так как при высокой чувствительности ~95–98% его специфичность в диагностике венозных тромбозов составляет всего ~40–50% [27]. Сравнительно низкая специфичность (положительная предикторная значимость) обусловлена тем, что повышение активации свертывания крови наблюдается при многих заболеваниях и в действительности предшествует клиническим проявлениям, которые развиваются тогда, когда тромботическая окклюзия сосуда достигает критического уровня.

Для показателя, характеризующегося таким ненормальным распределением (см. рисунок) и выраженной зависимостью от возраста (см. табл. 2) и других факторов, установить границы нормы достаточно сложно. В проспективных исследованиях в зависимости от того, что анализировалось в качестве конечной точки, риск осложнений либо нарастал пропорционально уровню D-димера (исследования Caerphilly и Fletcher, риск ишемической болезни сердца) [28, 29], либо характеризовался наличием 2 фаз (исследования MOLI-SANI, риск смерти от любых заболеваний) с выраженной зависимостью числа событий от концентрации D-димера в пределах 4-го квартиля [12]. В завершение подчеркнем, что у 25% обследованных лиц уровень D-димера превысил 500 нг/мл, значение, которое часто называют верхней границей нормы, но в действительности для использованного нами реактива оно является «отрезной точкой» в алгоритме диагностики венозных тромбозов.

## Выводы

1. У 25% лиц обследованной популяции уровень фибриногена превышал 3,7 г/л, D-димера – был больше 500 нг/мл, а PIC1% < 84%.
2. Выявлены взаимосвязи концентрации фибриногена и D-димера с возрастом, уровнем артериального давления и величиной ИМТ.
4. У 15,67% обследованной популяции выявлено сочетание признаков гиперкоагуляции с АГ и ожирением.

## Заключение

Широкая распространенность гиперкоагуляционных изменений в популяции взрослого населения г. Томска и высокая частота неблагоприятного сочетания коагулогического ФР с АГ и ожирением свидетельствуют о высоком риске развития тромботических осложнений, которые на сегодняшний день остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения развитых стран. Это определяет необходимость разработки адекватных методов их профилактики.

## Литература

1. Трубочева ИА, Перминова ОА. Информированность и артериальная гипертензия у взрослого населения г. Томска (популяционное выборочное исследование). Сиб. мед. журн. (Томск). 2004; 19 (4): 86–93.
2. Трубочева ИА, Перминова ОА, Шатров С.В. и др. Изучение особенностей распределения уровней артериального давления и распространенности артериальной гипертензии у взрослого населения г. Томска. Кардиология. 2003; 11: 27–31.
3. Kenet G, Luttkhoff LK et al. Impact of Thrombophilia on Risk of Arterial Ischemic Stroke or Cerebral Sinovenous Thrombosis in Neonates and Children A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circulation* 2010; 121: 1838–47.

4. Mabmoodi BK, Brouwer J-LP, Veeger NJGM, van der Meer J. Hereditary Deficiency of Protein C or Protein S Confers Increased Risk of Arterial Thromboembolic Events at a Young Age. Results From a Large Family Cohort Study. *Circulation* 2008; 118: 1659–67.
5. Lijffing WM, Brouwer J-LP, Veeger NJGM et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009; 113: 5314–22.
6. Gobil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving ~120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost* 2009; 102: 360–70.
7. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003; 146 (6): 948–57.
8. Ye Z, Liu EH, Higgins JP et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet* 2006; 367: 651–8.
9. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: A widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J* 2004; 25: 1197–207.
10. Lemkes BA, Hermanides J, DeVries JH et al. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1663–9.
11. Meade TW, North WR, Chakrabarti R et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980; 1 (8177): 1050–4.
12. Di Castelnuovo A, de Curtis A, Costanzo S et al on behalf of the MOLI-SANI Project Investigators. Association of D-dimer levels with all-cause mortality in a healthy adult population: findings from the MOLI-SANI study. *Haematologica* 2013; 98 (9): 1476–80.
13. Willett P, Thompson A, Aspelund T et al. Hemostatic Factors and Risk of Coronary Heart Disease in General Populations: New Prospective Study and Updated Meta-Analyses. *PLoS ONE* 2013; 8 (2): e55175. doi:10.1371/journal.pone.0055175
14. Toulon P, Smirnov M, Triscott M et al. A new chromogenic assay (HemosIL ThromboPath) is sensitive to major prothrombotic risk factors affecting the protein C pathway: Results of a multicenter study. *Thromb Res* 2009; 124: 137–43.
15. Ferroni P, Della-Morte D, Pileggi A et al. Impact of Statins on the Coagulation Status of Type 2 Diabetes Patients Evaluated by a Novel Thrombin-Generation Assay. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012; 26: 301–9.
16. Ferroni P, Riondino S, Portarena I et al. Association between increased tumor necrosis factor alpha levels and acquired activated protein C resistance in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012; DOI 10.1007/s00384-012-1493-8
17. Чазова ИЕ, Трубочева ИА, Жернакова Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе сибирского федерального округа. Этот выпуск.
18. Koenig W. Fibrin (ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003; 89: 601–9.
19. Stone MC, Thorp JM. Plasma fibrinogen – a major coronary risk factor. *J R Coll Gen Pract* 1985; 35 (281): 565–9.
20. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl. A): A2-11.
21. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332 (10): 635–41.
22. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med* 2012; 367 (14): 1310–20.
23. Rudnicka AR, Rumley A, Lowe GDO, Strachan DP. Diurnal, Seasonal, and Blood-Processing Patterns in Levels of Circulating Fibrinogen, Fibrin D-Dimer, C-Reactive Protein, Tissue Plasminogen Activator, and von Willebrand Factor in a 45-Year-Old Population. *Circulation* 2007; 115: 996–1003.
24. Pandey AK, Pandey S, Blaha M et al. Family history of coronary heart disease and markers of subclinical cardiovascular disease: Where do we stand? *Atherosclerosis* 2013; 228: 285e294.
25. Komarov AL, Panchenko EP, Dobrovolsky AB et al. D-dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur Heart J* 2002; 23: 1309–16.
26. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и др. Повышение D-димера у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без тромбозомических осложнений: с чем это связано и что делать? *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2010; 16 (4): 34–42.
27. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 296–304.
28. Lowe GDO, Rumley A, Sweetnam PM et al. Fibrin D-dimer, Markers of Coagulation Activation and the Risk of Major Ischaemic Heart Disease in the Caerphilly Study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 822–7.
29. Woodward M, Rumley A, Welsh P et al. A comparison of the associations between seven hemostatic or inflammatory variables and coronary heart disease. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1795–800.

# Современные возможности медикаментозной терапии артериальной гипертензии. Место кандесартана

О.Л.Барбараш, В.В.Кашталап

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН;

ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России

## Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из основных сердечно-сосудистых заболеваний у взрослого населения и основным фактором сердечно-сосудистой и цереброваскулярной заболеваемости и смертности. Медикаментозная терапия АГ приводит к снижению кардиоваскулярного риска посредством влияния на уровень артериального давления. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в формировании АГ, медикаментозная блокада ее составляющих может значительно улучшить прогноз больных. Основными средствами, блокирующими РААС, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II, сартаны). Препараты обоих классов показали свою высокую антигипертензивную эффективность. При этом АРА II – это препараты почти с идеальной переносимостью. Однако в последнее время самостоятельная роль сартанов в лечении АГ подвергается сомнению. Обзор актуальной доказательной базы сартанов с фокусом на современный антигипертензивный препарат кандесартана цилексетил и явился целью настоящей работы.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны.

## Modern possibilities of hypertension drug therapy. Candesartan and its place in the therapy

O.L.Barbarash, V.V.Kashtalap

## Summary

Arterial hypertension (AH) remains the one of the major cardiovascular diseases in the adult population and a major factor in cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality. Drug therapy of hypertension leads to a reduction of cardiovascular risk by affecting blood pressure. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a key role in the formation of hypertension, as the drug blockade of its components can significantly improve the prognosis of patients. The principal means of blocking the RAAS are angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor antagonists II (ARA II, sartans). Both classes of drugs have shown their high antihypertensive efficacy, with the ARA II having almost perfect portability. Recently, however, sartans' independent role in the treatment of hypertension has been questioned. Date overview of the evidence base of sartans with a focus on modern antihypertensive drug called candesartan cilexetil was the following work's objective.

**Key words:** arterial hypertension, RAAS, ACE inhibitors, sartans.

## Сведения об авторах

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КеМГМА Минздрава России

Кашталап Василий Васильевич – канд. мед. наук, зав. лаб. мультифокального атеросклероза ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН, доц. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КеМГМА Минздрава России. E-mail: Olb61@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) остается основной причиной сердечно-сосудистой и цереброваскулярной заболеваемости и смертности взрослого населения в развитом мире [1]. По данным эпидемиологических исследований, в Российской Федерации до 40% взрослого населения страдают АГ [2, 3]. Основной целью лечения АГ является профилактика осложнений путем снижения артериального давления (АД) до целевых цифр [4].

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в патогенезе АГ, поскольку основной гуморальный медиатор РААС – ангиотензин II – является мощнейшим биологическим вазоконстриктором, опосредующим эффекты высокого АД в отношении развития поражения органов-мишеней [5]. В настоящее время к антигипертензивным препаратам, блокирующим гиперактивацию РААС, относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II, сартаны) [6], при этом блокада РААС необходима на всех стадиях сердечно-сосудистого континуума [7].

До последнего времени не вызывало сомнений, что сартаны являются одним из важнейших классов антигипертензивных препаратов за счет своих уникальных свойств по непосредственному блокированию ключевых рецепторов ангиотензина II, отвечающих за развитие неблагоприятных эффектов РААС на тканевом и органном уровнях [8]. Однако данные недавно представленных метаанализов клинических исследований с участием сартанов переоценили значимость АРА II при выборе врачом антигипертензивной терапии [9]. Результатом явилось то, что ряд

исследователей отводят сартанам лишь «вспомогательную» роль, отдавая первенство ИАПФ как ключевым препаратам, блокирующим РААС [10], и препаратам выбора при ведении пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска. При этом постулируется, что лишь в случае непереносимости ИАПФ сартаны могут рассматриваться как альтернатива ИАПФ, хотя и не вполне адекватная по своим эффектам в отношении сердечно-сосудистых «конечных точек» при длительной терапии АГ [11].

На наш взгляд, сложности при выборе препаратов из группы блокаторов РААС между ИАПФ и сартанами зачастую несут субъективный характер и обусловлены небольшим количеством рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых непосредственно сравнивались эффекты препаратов этих двух классов [12]. Тем не менее АРА II характеризуются наличием достаточно серьезной доказательной базы [13]. Так, эффективность и безопасность сартанов как самостоятельного класса антигипертензивных препаратов были показаны в ряде крупных РКИ (LIFE, MARVAL, RENAAL, CHARM, ACCESS, CALM, MOSES) [14, 15], ряд аспектов которых обсужден в данном обзоре, при этом сделан акцент на одном из самых изученных сартанов – кандесартана цилексетиле. Особое внимание будет уделено так называемым плейотропным эффектам кандесартана, поскольку ряд органопротективных эффектов сартанов, не связанных напрямую с основным антигипертензивным эффектом препаратов, могут как минимум улучшить качество жизни пациента, а возможно, и повлиять на прогноз кардиоваскулярного заболевания [16].

### Фармакокинетика

Среди всех сартанов к пролекарствам, помимо кандесартана, относится еще лозартан. Кандесартана цилексетил принимают в виде неактивной формы, которая абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и превращается в активный препарат – кандесартан. В исследованиях *in vitro* было показано, что кандесартан имеет одни из самых высоких показателей сродства (аффинности) к рецепторам ангиотензина II (AT<sub>1</sub>-рецепторам) среди всех сартанов, и он не смещается с рецептора при высоких концентрациях ангиотензина II [17]. Тесное и длительное связывание кандесартана с AT<sub>1</sub>-рецепторами обеспечивает полную и эффективную блокаду отрицательных сердечно-сосудистых эффектов ангиотензина II, обусловливая высокую и стабильную антигипертензивную активность в течение 24 ч и профилактику поражения органов-мишеней [18]. Мощная блокада AT<sub>1</sub>-рецепторов, вызванная кандесартаном, видимо, связана с наличием двух отрицательно заряженных групп – карбоксильной группы и тетразоловой частицы: менее мощные предшественники этих молекул – кандесартана цилексетил – взаимодействуют лишь с одной из них (тетразоловая частица) [19]. Другие мощные ингибиторы AT<sub>1</sub>-рецепторов также являются двухкислотными молекулами.

Эксперименты с аналогами кандесартана свидетельствуют о том, что надлежащее расположение карбоксильных групп является обязательной предпосылкой длительного связывания, а значит, и непреодолимого антагонизма [20, 21]. Кандесартан обеспечивает стабильный дозозависимый антигипертензивный эффект в дозировках, которые варьируют от 2 до 32 мг 1 раз в день у пациентов любого риска и вне зависимости от гендерных различий. У препарата не описаны дозозависимые побочные эффекты [22].

### Кардиопротективное действие

Известно, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) в настоящее время рассматривается как поражение органа-мишени, значимо ухудшающее прогноз пациентов с АГ вследствие вероятного увеличения риска развития сердечной недостаточности и внезапной кардиальной смерти [23, 24]. Сартаны и ИАПФ могут значимо влиять на замедление прогрессирования и регрессию ГЛЖ, что было подтверждено результатами исследования SALTCH [25], где сравнивались эффективность антигипертензивной терапии кандесартаном (8–16 мг/сут) с эналаприлом (10–20 мг/сут) в отношении ГЛЖ. Оба препарата показали свою эффективность в отношении снижения АД в течение 48 нед наблюдения, однако в отношении регрессии ГЛЖ кандесартан показал преимущества: регрессия ГЛЖ (10,9%) в группе кандесартана по сравнению с группой эналаприла (8,4%;  $p < 0,001$ ).

### Фибрилляция предсердий

Клинически и прогностически важным «спутником» длительной АГ и ГЛЖ является фибрилляция предсердий (ФП), которая значительно увеличивает риск развития ишемических инсультов [26]. Несмотря на то что механизмы формирования ФП достаточно сложны, по результатам исследования CHARM [27] нет сомнений, что РААС играет в патогенезе ФП ключевую роль. Авторы РКИ CHARM не ставили перед собой цель оценки антиаритмического эффекта различной стратегии лечения, однако было показано, что у 177 (5,55%) больных в группе кандесартана и у 215 (6,74%) пациентов в группе плацебо были зарегистрированы новые случаи ФП (отношение шансов – 0,802; 95% доверительный интервал – 0,65–0,99;  $p = 0,039$ ). Представленный факт подтверждает важность эффективной блокады системы РААС в профилактике развития ФП, а также антифибрилляторный эффект сартанов как проявление органопротективного эффекта.

### Профилактика инсульта

Известно, что инсульт является грозным осложнением АГ и ассоциированным клиническим состоянием, ухудшающим отдаленный прогноз пациента с АГ. Доказательства церебропротективных свойств сартанов, и кандесартана в частности, были получены в ходе исследования SCOPE [28]. В этом РКИ пожилые пациенты с АГ получали кандесартан или плацебо в течение 3,7 года. Результаты исследования показали, что риск нефатального инсульта в группе кандесартана снизился на 28% ( $p = 0,04$ ), риск снижения «больших» сердечно-сосудистых событий снизился не значимо (на 11%). Однако последующий *post-hoc* анализ пациентов, не получавших дополнительной антигипертензивной терапии после рандомизации, показал достоверное снижение риска «больших» сердечно-сосудистых событий (32%;  $p = 0,013$ ), кардиоваскулярной смертности (29%;  $p = 0,049$ ) и общей смертности (27%;  $p = 0,018$ ) в группе кандесартана [29].

Другое РКИ ACCESS (The Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors) представляло собой многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, разработанное для того, чтобы оценить безопасность умеренного снижения АД кандесартана цилексетилом в рамках раннего лечения инсульта. В него были включены 500 пациентов. Было отмечено, что антигипертензивная терапия кандесартаном в течение 7 дней, начатая в течение 24 ч от момента появления моторного дефицита, связанного с инсультом, приводила к снижению кумулятивного показателя смертности через 12 мес (7,2% для плацебо и 2,9% для кандесартана соответственно) и частоты сосудистых событий (18,7 и 9,8% соответственно). Было показано, что ранняя терапия кандесартаном в низкой дозе при остром инсульте является безопасной и может обеспечить терапевтическую пользу. Снижение АД определено полезно в рамках вторичной профилактики, и кандесартан в этом смысле является безопасным и эффективным вариантом [30].

### Антиатерогенное действие

АГ является важным фактором развития и прогрессирования атеросклероза. Справедливым было предполагать, что антигипертензивная терапия, модулирующая гиперактивацию РАСС, может обладать и антиатеросклеротическим эффектом. Для подтверждения этой гипотезы было проведено исследование CASNET [31]. В это РКИ были включены 88 пациентов, которые принимали терапию кандесартаном ( $n = 44$ ) или ателнололом ( $n = 44$ ). Ультразвуковой контроль толщины комплекса интима–медиа каротидных артерий в течение 52 нед терапии позволил прийти к выводу о том, что у пациентов обеих групп определялась регрессия толщины комплекса, однако у пациентов в группе кандесартана значимо увеличился и каротидный кровоток ( $p < 0,001$ ), что косвенно подтверждает вероятное антиатерогенное действие сартанов и кандесартана в частности.

### Профилактика сахарного диабета

Гипотеза ряда клинических и экспериментальных исследований строилась на том, что фармакологическая блокада РААС способна уменьшить риск развития сахарного диабета (СД) посредством механизмов снижения инсулинорезистентности – более эффективной доставки инсулина к периферическим скелетным мышцам, а также посредством прямого влияния на транспорт глюкозы и сигнальные пути инсулина [32]. Данные экспериментальных исследований позволяют утверждать, что кандесартан способен предупреждать развитие нарушения толерантности к глюкозе, обеспечивая защиту от прогрессирующего повреждения  $\beta$ -клеток при СД [33]. Результаты ряда крупных клинических исследований, в которых пациентам проводили блокаду РААС, также свидетельствуют о снижении частоты впервые диагностированного СД на 14–34% [34].

В крупном японском исследовании CASE J, сравнивающим кандесартана цилексетил с амлодипином, было показано значимое снижение частоты впервые диагностированного СД (на 36%) у лиц, принимавших кандесартан ( $p=0,030$ ). Последующий анализ показал, что этот эффект был наиболее выражен у лиц с ожирением (снижение риска на 62%). Аналогичные результаты были получены в исследовании HJ>Create: частота развития СД на фоне терапии АРА II и другой (не сартан-терапии) составила 1,1 и 2,9% соответственно ( $p=0,027$ ) [35].

В исследовании SHARM выявление новых случаев СД типа 2 (СД 2) рассматривалось как вторичная конечная точка. Пациенты получали кандесартан (с целевой дозой 32 мг 1 раз в сутки) или плацебо в течение 2–4 лет. У 163 (6%) больных группы кандесартана развился СД по сравнению с 202 (7,4%) пациентами группы плацебо. Таким образом, в группе кандесартана регистрировалось снижение относительного риска развития новых случаев СД на 28% ( $p=0,020$ ). Комбинированная конечная точка, включающая смерть или СД, была зарегистрирована у 692 (25,2%) и 779 (28,6%) больных группы кандесартана и плацебо соответственно ( $p=0,004$ ) [36]. Таким образом, наличие свойств кандесартана, связанных с профилактикой развития СД, не вызывает сомнений.

Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из частых осложнений СД и зачастую ведет к полной потере зрения [37]. Программа РКИ DIRECT была организована для оценки свойств кандесартана влиять на развитие и прогрессирование ДР [38]. Были проведены 3 крупных исследования с включением более 5 тыс. пациентов. Наличие и степень тяжести ДР в период завершения программы исследования были наименьшими у пациентов на фоне приема кандесартана по сравнению с плацебо во всех 3 исследованиях данной программы.

Представленные результаты в целом показали выраженную положительную тенденцию к снижению частоты развития ДР у больных СД 1 при применении кандесартана. У больных же СД 2 на фоне приема кандесартана было отмечено статистически значимое повышение частоты регрессии ДР. Регуляция АД оказывала некоторое влияние на результаты, однако не меняла общую картину воздействия кандесартана на ДР независимо от его гипотензивного эффекта, поскольку уровень систолического и диастолического АД во всех 3 исследованиях был сопоставим. Около 80% пациентов в группах активного лечения получали кандесартан в дозе 32 мг в течение 4–6 лет. Эта доза хорошо переносилась нормотензивными пациентами и пациентами, получавшими дополнительные антигипертензивные препараты. Частота побочных эффектов была сопоставима в группах кандесартана и плацебо.

Таким образом, представленные результаты исследования проекта DIRECT подтвердили актуальность длительно открытого вопроса о необходимости фармакологической блокады РААС наряду со строгим контролем гликемии и АД для профилактики ДР, начиная с периода диагностики заболевания. Полученный в ходе исследований положительный ответ на этот вопрос дополняет наши возможности по первичной профилактике ДР у больных СД 1 и регрессии ДР у больных СД 2, что имеет важное клиническое и социально-экономическое значение [39].

### Нефропротекция

Блокада РААС принята как ключевая стратегия лечения заболеваний почек, сопровождающихся протеинурией. Считается, что РААС оказывает существенное влияние на интрагломерулярное фильтрационное давление посредством регуляции сопротивляемости постгломерулярных эфферентных артериол, повышение давления в которых приводит к интрагломерулярной гипертензии и потенцирует протеинурию. Нефропротективные свойства всех блокаторов РААС не вызывают сомнений, особенно ярко выражен этот эффект у больных СД [40]. Ранние РКИ подтвердили пользу ИАПФ на ранних микроальбуминуриче-

ских стадиях диабетической нефропатии, при прогрессировании нормоальбуминурии до микроальбуминурии.

В РКИ CALM оценивался нефропротективный эффект кандесартана (16 мг/сут) как одного из представителей АРА II по сравнению с уже зарекомендовавшим себя нефропротективным препаратом ИАПФ лизиноприлом (20 мг/сут) у пациентов с АГ и СД 2 [41]. Антигипертензивное действие обоих препаратов было эквивалентным, также сравнимыми оказались и нефропротективные свойства, оцениваемые по уменьшению микроальбуминурии. Двойная блокада РААС в этом исследовании показала большую эффективность в снижении АД и хорошо переносилась пациентами с АГ и СД 2, однако дальнейшие исследования не подтвердили эффективности и от применения безопасности комбинации ИАПФ и сартанов [42–44].

### Безопасность и переносимость

Долгосрочную эффективность и переносимость кандесартана цилексетила оценивали в нескольких открытых проспективных многоцентровых исследованиях у пациентов с неосложненной АГ [45]. Кандесартан хорошо переносился и был лишен клинически значимых побочных эффектов. Лишь 12% побочных реакций расценили как причинно связанные с препаратом, и только 5% больных прекратили лечение в связи с побочными эффектами. Наиболее частые побочные эффекты были типичны для пациентов с гипертензией в целом, большинство этих реакций развиваются в течение первых 3 мес терапии, и их частота постепенно снижается. Переносимость не была связана с полом, возрастом или дозой.

Кандесартан не ингибирует АПФ, который участвует в деактивации брадикинина; он также не связывается и не блокирует другие гормональные рецепторы или ионные каналы, которые имеют значение в регуляции кардиоваскулярной системы. В целом частота побочных реакций в виде брадикининового кашля, кожной сыпи, гиперемии кожных покровов, ангионевротического отека, протеинурии, острой почечной недостаточности значимо ниже на фоне приема сартанов, чем при приеме ИАПФ [46]. В настоящее время сартаны (и кандесартан как характерный их представитель) можно считать одними из эталонных по безопасности лекарственных препаратов.

### Выводы

Кандесартана цилексетил – яркий представитель класса антигипертензивных препаратов – АРА II. Кандесартан имеет убедительную доказательную базу в плане антигипертензивной эффективности и профилактики некоторых сердечно-сосудистых событий, обладает метаболической нейтральностью и дополнительными органопротективными свойствами, которые могут быть использованы при назначении антигипертензивной терапии у пациентов с АГ любой стадии. В фармакологических исследованиях подчеркиваются отличия между блокаторами АТ<sub>1</sub>-рецепторов и отмечается способность кандесартана к прочному связыванию с рецепторами и длительному действию. Препарат характеризуется низким числом побочных реакций при длительном приеме, безопасен и хорошо переносится.

### Литература

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363–9.
2. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 4: 45–50.
3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Системные гипертензии.* 2010; 3: 5–27.

4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
5. Skov K, Eiskjær H, Hansen HE et al. Treatment of young subjects at high familial risk of future hypertension with an angiotensin-receptor blocker. *Hypertens* 2007; 50: 89–95.
6. Kob KK, Quon MJ, Lee Y et al. Additive beneficial cardiovascular and metabolic effects of combination therapy with ramipril and candesartan in hypertensive patients. *Eur Heart J* 2007; 28: 1440–7.
7. Meredith PA. Candesartan cilexetil – a review of effects on cardiovascular complications in hypertension and chronic heart failure. *Curr Med Research Opin* 2007; 23 (7): 1693–705.
8. Michel MC, Foster C, Brunner HR et al. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 2013; 65 (2): 809–48.
9. Van Vark L, Bertrand M, Akkerhuis M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 988 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088–97.
10. Марцевич С.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина: есть ли основания говорить о равенстве двух классов препаратов с позиций доказательной медицины? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (4): 427–32.
11. Пиларевский С.П., Орлов В.А., Кузьмина И.М., Голимиц М.В. «Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны у больных с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний» – неправильный вопрос или нежелательный ответ? *Системные гипертензии*. 2013; 1: 35–8.
12. Mancia G, Schumacher H, Redon J et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation* 2011; 124: 1727–36.
13. Еремич Ю.Н., Леонова М.В., Галицкий А.А. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II: обзор эффективности и безопасности. *Cons. Med.* 2013; 15 (1): 25–9.
14. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Datab Syst Rev* 2008; 4: CD003822.
15. Cernes R, Masbavi M, Zimlichman R. Candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vasc Health Risk Management* 2011; 7: 749–59.
16. Барышников Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Чупрова Н.В. Роль олдесартана в клинической практике. *Cons. Med.* 2013; 15 (1): 18–22.
17. Detroja C, Chauhan S, Sawant K. Enhanced antihypertensive activity of candesartan cilexetil nanosuspension: formulation, characterization and pharmacodynamic study. *Sci Pharm* 2011; 79: 635–51.
18. Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II [AT1] receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 73–86.
19. McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil: a review of its use in essential hypertension. *Drugs* 1998; 56: 847–69.
20. Hirokazu M, Taro E, Koji N et al. Solid-state characterization of candesartan cilexetil [TCV-116]: crystal structure and molecular mobility. *Chem Pharm Bull* 1999; 47: 182–6.
21. Kurtz TW, Kajiy T. Differential pharmacology and benefit/risk of azilsartan compared to other sartans. *Vasc Health Risk Management* 2012; 8: 133–43.
22. Reif M, White WB, Fagan TC et al. Effects of candesartan cilexetil in patients with systemic hypertension [Candesartan Cilexetil Study Investigators]. *Am J Cardiol* 1998; 82: 961–5.
23. Thurnann PA, Kenedi P, Schmidt A et al. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 2037–42.
24. Wong M, Staszewsky L, Latini R et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 970–5.
25. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293–300.
26. Ларина Н.В., Самохвалова В.В. Ишемический инсульт: генетические и возрастные аспекты (обзор литературы). *Пробл. старения и долголетия*. 2012; 21 (1): 73–96.
27. Ducharme A, Swedberg K, Pfeiffer MA et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 151: 985–91.
28. Litbell Y, Hansson L, Skoog I et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–80.
29. Litbell Y, Hansson L, Skoog I et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens* 2004; 22: 1605–12.
30. Schrader J, Lucers S, Kulschewski A et al. The ACCESS study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–703.
31. Ariff B, Zambonini A, Vamadeva S et al. Candesartan- and atenolol-based treatments induce different patterns of carotid artery and left ventricular remodeling in hypertension. *Stroke* 2006; 37: 2381–8.
32. Schmieder RE, Martin S, Lang GE et al. Angiotensin blockade to reduce microvascular damage in diabetes mellitus. *Deutsches Arzteblatt International Dtsch Arztebl Int* 2009; 106 (34–35): 556–62.
33. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–91.
34. Grimm et al. New-onset diabetes and antihypertensive treatment. *GMS Health Technol Assessment* 2010; 6: 1–11.
35. Okpechi IG, Rayner BL. Update on the role of candesartan in the optimal management of hypertension and cardiovascular risk reduction. *Integrated Blood Pressure Control* 2010; 3: 45–55.
36. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC et al. Effects of candesartan on the development of new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005; 112: 48–53.
37. Cbaturvedi N, Sjoelie AK, Svensson A. The Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme, rationale and study design. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3: 255–61.
38. Cbaturvedi N, Porta M, Klein R et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372: 1394–402.
39. Sjoelie AK, Klein R, Porta M et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1385–93.
40. Schmieder RE, Schrader J, Zidek W et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: What is the evidence? *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 247–57.
41. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patient with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000; 321: 1440–4.
42. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH et al. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3038–45.
43. Burgess ED, Muirhead N, De Cotret PR. A double-blind randomized controlled trial of high dose candesartan cilexetil in proteinuric renal disease – results from SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial). *ASN Online* 2007.
44. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30–48.
45. Zheng Z, Shi H, Jia J et al. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone System* 2011; p. 1–10.
46. Dykewicz MS. Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: new insights into mechanisms and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 267–70.

\* —

# Влияние климатических факторов на пациентов с артериальной гипертензией, в том числе в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и/или бронхиальной астмой

И.Е.Чазова<sup>1</sup>, Л.Г.Рагова<sup>1</sup>, Ю.А.Долгушева<sup>1</sup>, Б.М.Назаров<sup>1</sup>, О.Ю.Агапова<sup>2</sup>, О.А.Сивакова<sup>1</sup>, П.В.Галицин<sup>1</sup>, А.В.Рвачева<sup>2</sup>, Т.В.Кузнецова<sup>1</sup>, В.Б.Бейлина<sup>2</sup>, Г.А.Ткачев<sup>1</sup>, Е.И.Казначеева<sup>1</sup>, К.А.Зыков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ИИИ им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

## Резюме

**Цель:** изучить особенности механизмов регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы под влиянием климатических факторов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) без сочетанной патологии по сравнению с пациентами с АГ и сочетанной патологией (хроническая обструктивная болезнь легких и/или бронхиальная астма).

**Материалы и методы:** включались пациенты в возрасте 18 лет и старше, с АГ любой степени тяжести в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями (БОЗ) и с АГ без БОЗ. Получены результаты хотя бы одной точки наблюдения за 81 пациентом (56% мужчин и 44% женщин) в возрасте 60,9±10 лет с индексом массы тела 30,2±5,1 кг/м<sup>2</sup>. Исходно клиническое артериальное давление (АДкл) составило 127,3±13,9/77,3±8,0 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 69,8±5,6 ударов в минуту. Наблюдение в течение 1 года завершил 31 пациент. Всем пациентам исходно проводилось обследование, включавшее в себя регистрацию демографических и антропометрических данных; сбор анамнеза и выявление сопутствующих заболеваний, приема любых сопутствующих препаратов; физикальный осмотр. Все пациенты заполняли опросники: визуально-аналоговая шкала (ВАШ), шкала MRC (Medical Research Council), опросник САТ (самоактуализационный тест), опросник тревоги и депрессии. Также проводили оценку АД, ЧСС, инструментальные и лабораторные исследования: электрокардиография – ЭКГ (12 отведений); суточное мониторирование артериального давления (СМАД); холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ); компьютерная спиртография с бронходилатационной пробой с салбутамолом 400 мкг; оценка жесткости сосудистой стенки с помощью объемной сфигмографии; общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови; исследование биомаркеров – высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкины-1β, 5, 6, 10, копейтин в сыворотке крови; количество эндотелиальных микрочастиц (ЭМЧ) и эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) в цельной крови; перекисное окисление липидов. Пациенты были стратифицированы на 2 подгруппы: в 1-ю включали пациентов с АГ, во 2-ю – с АГ в сочетании с БОЗ. Пациенты включались в исследование в период с 15 апреля по 31 мая 2012 г. Последующие визиты были запланированы летом (через 5–14 дней после наступления жары – среднесуточная температура более 29°C в течение не менее 3 дней; в случае отсутствия жары визит планировался с 15 июля по 15 августа 2012 г.), осенью (2-я половина сентября – октябрь) и зимой (через 5–14 дней после наступления холода – понижение среднесуточной температуры ниже среднестатистической для данного периода года или во 2-й половине января и февраля).

**Результаты:** в летний период отмечалось повышение АД до 131,3±10,7/78,6±8,3 мм рт. ст. (p – не достоверно). Максимальные значения АДкл, наблюдались осенью (132,8±12,0/81,8±8,0 мм рт. ст.). Зимой АДкл снизилось до 125,0±12,1/74,0±7,7 мм рт. ст. Систолisches АДкл (САДкл) было достоверно выше осенью по сравнению с весенним (p=0,01) и зимним (p=0,02) периодами, летом САДкл было достоверно выше, чем зимой (p=0,01). Диастолическое АДкл (ДАДкл) также было достоверно выше в осенний период по сравнению с весенним (p=0,02), летним (p=0,04) и зимним (p=0,01) сезонами. Зимой наблюдался самый низкий уровень ДАДкл, который был достоверно ниже, чем весной (p=0,03) и летом (p=0,04). ЧСС в течение всего периода наблюдения достоверно не изменялась. По данным СМАД, наблюдались подобные изменения АД и ЧСС, однако они не достигли достоверных значений. При ХМ ЭКГ зафиксировано достоверное (p=0,01) увеличение количества желудочковых экстрасистол летом – 9,5 [0,0; 155,5] по сравнению с весной – 6,0 [0,0; 342,0]. Зимой наблюдалось достоверное увеличение минимальной ЧСС за сутки – 52,0 [49,0; 55,0] по сравнению с летом – 47,0 [43,5; 51,0]; p<0,01 и осенью – 50,0 [42,0; 52,0]; p=0,05. Остальные показатели ХМ ЭКГ достоверно не изменились. У пациентов с АГ и БОЗ наблюдалась динамика показателей компьютерной спиртографии с бронходилатационной пробой с салбутамолом 400 мкг. Наиболее высокие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких исходно и после бронходилатационной пробы были зимой. По результатам опросника ВАШ пациенты считали, что состояние их здоровья весной достоверно хуже, чем летом, а наилучшее самочувствие отмечали осенью и зимой. Из показателей биохимического анализа крови наблюдались достоверные изменения уровня креатинина, калия, натрия и глюкозы в плазме крови, а также скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по MDRD-формуле. Исходно уровень копейтина весной составил 8,5 [6,3; 12,7] пмоль/л и в дальнейшем достоверно не изменился, хотя наблюдалось его увеличение в летние месяцы до 9,1 [6,5; 12,6] пмоль/л и снижение осенью до 8,3 [6,8; 15,0] пмоль/л с последующим повторным повышением в период холодов до 9,0 [5,7; 11,9] пмоль/л. Достоверной динамики про- и противовоспалительных цитокинов не отмечено (интерлейкина-1β, 5, 6, 10; интерферон γ и фактор некроза опухоли α). Для оценки состояния эндотелиальной функции исследовалось количество ЭПК и ЭМЧ (CD31+ и CD62+). Максимальное количество CD31+ наблюдалось в летнее время, однако различия были недостоверны. Количество ЭПК летом было достоверно большим (p<0,05) по сравнению с остальными периодами года.

**Заключение:** в период весны 2012 г. – зимы 2013 г. в Центральном регионе Российской Федерации не наблюдалось аномальной летней жары и аномально низких температур зимой. На этом фоне у пациентов с АГ, в том числе в сочетании с БОЗ, достоверного изменения показателей АД и ЧСС летом по сравнению с весной не выявлено. Повышение среднесуточной температуры воздуха в летний период сопровождалось достоверным увеличением числа желудочковых экстрасистол. При оценке эндотелиальной дисфункции показано достоверное ее ухудшение на фоне жаркой погоды. В зимний период отмечалась наилучшая оценка пациентами своего самочувствия по шкале ВАШ. В это же время года у пациентов с АГ и БОЗ спирометрические показатели были достоверно лучше.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, климат.

## The effects of climate in patients with arterial hypertension, including in combination with chronic obstructive pulmonary disease and/or bronchial asthma

IE.Chazova, LG.Ratova, YADolguSheva, BM.Nazarov, OY.Agapova, OASivakova, PV.Galitsin, AVRvacheva, TV.Kuznetsova, VB.Beilina, GATkachev, EI.Kaznacheeva, KAZykov

## Resume

**Objective:** to examine the characteristics of the regulation mechanisms of the cardiovascular system under the influence of climatic factors of the patients with arterial hypertension (AH) without comorbidity compared to the patients with AH and associated pathology (chronic obstructive pulmonary disease and/or bronchial asthma).

**Materials and methods:** we included patients aged 18 years and older with AH with any type of severity in combination with bronchoobstructive disease (BOD) and with AH without BOD. The results obtained at least one observation point for 81 patient (56% men, 44% women) aged 60,9±10 years with a body mass index 30,2±5,1 kg/m<sup>2</sup>. Initially the clinical blood pressure (BPcl) was 127,3±13,9/77,3±8,0 mm Hg, heart rate (HR) 69,8±5,6 bpm. 31 patient has completed a 1 year monitoring. All patients initially underwent examination which included recordings of

demographic and anthropometric data, medical history and identification of comorbidities, the intake of any concomitant medications, physical examination. All patients completed questionnaires: visual analogue scale (VAS), the scale of MRC, CAT questionnaire, the questionnaire anxiety and depression. Assessed for BP, HR, instrumental and laboratory tests: ECG (12 leads), ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), Holter ECG monitoring (HM ECG), computer spirometry with bronchodilation with salbutamol 400 mcg, stiffness evaluation of the vascular wall by volume sphygmography, complete blood count, urinalysis, blood chemistry and the blood biomarkers: high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-1 $\beta$ , 5, 6, 10, copeptin, the number of circulating endothelial microparticles (EMPs) and endothelial progenitor cells (EPC) of whole blood, lipid peroxidation. Patients were stratified into 2 groups: the first included patients with AH, the second with AH and BOD. The patients were included into researches from 15 April to 31 May 2012. The following visits were scheduled for summer (in 5–14 days after the onset of heat – the average daily temperature over 29°C for at least three days; in case there is no heat the visit was planned for the period from July 15 to August 15, 2012), in autumn (late September – October) and in winter (in 5–14 days after the onset of cold weather – lowering the average daily temperature below mean statistically for this period of the year or in the second half of January and February).

**Results:** in summer there was an increase BP to 131,3 $\pm$ 10,7/78,6 $\pm$ 8,3 mm Hg ( $p$ =NS). The maximum values of BP cl. were observed in autumn (132,8 $\pm$ 12,0/81,8 $\pm$ 8,0 mm Hg). In winter BP cl. decreased to 125,0 $\pm$ 12,1/74,0 $\pm$ 7,7 mm Hg Systolic BP (SBP) cl. was significantly higher in autumn than in spring ( $p$ =0,01) and winter ( $p$ =0,02), SBP cl. in summer was significantly higher than in winter ( $p$ =0,01). Diastolic blood pressure (DBP) cl. was also significantly higher in autumn than in spring ( $p$ =0,02), summer ( $p$ =0,04) and winter ( $p$ =0,01) seasons. In winter the lowest level observed DBP cl, which was significantly lower than in the spring ( $p$ =0,03) and summer ( $p$ =0,04). HR did not significantly change. According to ABPM observed similar changes in BP and HR, but they did not reach significant values. When recorded HM ECG significant ( $p$ =0,01) increase in the number of ventricular extrasystoles in summer – 9,5 [0,0, 155,5] compared to those in spring – 6,0 [0,0, 342,0]. In winter there was a significant increase in the minimum HR – 52,0 [49,0, 55,0] as compared to summer – 47,0 [43,5, 51,0],  $p$ <0,01 and autumn – 50,0 [42,0, 52,0],  $p$ =0,05. Other indicators of HM ECG did not change significantly. Patients with AH and BOD showed dynamics in computer spirometry with bronchodilation with salbutamol 400 mcg. The biggest rates in the forced expiratory volume in the first second and forced vital capacity at baseline and after bronchodilation test were in winter. According to the results of the questionnaire VAS patients noted that their health was significantly worse in spring than in summer, and the best state of health – in autumn and winter. According to biochemical blood analysis significant changes were observed in serum creatinine, potassium, sodium and plasma glucose, and glomerular filtration rate calculated by the MDRD formula. Initially, the level of copeptin in spring was 8,5 [6,3, 12,7] pmol/l and in future did not significantly change, although an increase was observed in summer months to 9,1 [6,5, 12,6] pmol/l and decrease in autumn to 8,3 [6,8, 15] pmol/l, followed by a second increase in winter to 9,0 [5,7, 11,9] pmol/l. Significant dynamics of pro- and anti-inflammatory cytokine were not observed (interleukin-1 $\beta$ , 5, 6, 10, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ ). In order to estimate the state of endothelial function the level of EPCs and EMPs (CD31+ and CD62+) was examined. The maximum number of CD31+ was observed in summer; but the difference was not significant. The amount of EPCs in summer was significantly greater ( $p$ <0,05) compared with other periods of the year.

**Conclusion:** during the spring of 2012 – winter of 2013 abnormal summer heat and abnormally low temperatures in winter in the central region of Russian Federation were not observed. Against this background, patients with AH, including with BOD did not have any significant changes of BP and HR in summer compared to those in spring. The increase of the daily average temperature in summer was followed by a significant increase of ventricular extrasystoles. In assessing of the endothelial dysfunction it was proved that it showed a significant deterioration due to hot weather. The best estimation of general health state was noted in winter period according to the VAS. The spirometric parameters of the patients with AH and BOD were significantly better at this time of the year.

**Key words:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, climate.

#### Сведения об авторах

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

Ратова Людмила Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК

Долгушева Юлия Александровна – аспирант отд. гипертонии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК

Назаров Бадритдин Мухиддинович – аспирант отд. гипертонии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК

Агапова Ольга Юрьевна – мл. науч. сотр. лаб. пульмонологии отдела клин. исследований НИМСИ ГБОУ ВПО МГМСУ им. АИЕвдокимова

Сивакова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК

Галицин Павел Васильевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК

Рвачева Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. пульмонологии отд. клин. исследований НИМСИ ГБОУ ВПО МГМСУ им. АИЕвдокимова

Кузнецова Татьяна Виленовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний отд.

нейрогуморальных и иммунологических исследований ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК

Бейлина Виктория Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. пульмонологии отд. клин. исследований НИМСИ ГБОУ ВПО МГМСУ им. АИЕвдокимова

Ткачев Герман Александрович – мл. науч. сотр. лаб. иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний отд. нейрогуморальных и

иммунологических исследований ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК

Казначеева Елена Ивановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний отд.

нейрогуморальных и иммунологических исследований ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК

Зыков Кирилл Алексеевич – д-р. мед. наук, рук. лаб. пульмонологии отд. клин. исследований НИМСИ ГБОУ ВПО МГМСУ им. АИЕвдокимова

О чувствительности человека к перемене погоды было известно еще великим врачам древности. О зависимости здоровья от погодных условий писали в своих трудах Гиппократ и Парацельс. В настоящее время проблема глобального потепления и его влияния на здоровье человека становится все более актуальной для международного медицинского сообщества. По данным Межправительственной группы экспертов по изменению климата (Intergovernmental Panel on Climate Change – IPCC) годы, начиная с 1995, входят в число самых теплых лет со времени начала регистрации температур (с 1850 г.). В 4-м докладе по оценке изменения климата IPCC (2007 г.) было показано, что изменение климата ведет к повышению вследствие экстремальных погодных условий заболеваемости и смертности населения и особенно пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одним из проявлений глобального потепления является возрастание частоты и интенсивности периодов чрезмерной жары. По сведениям, полученным из 12 европейских стран, в период рекордно высоких температур летом 2003 г. зарегистрировано свыше 70 тыс. случаев дополнительных смертей (в сравнении с аналогичным периодом предыдущих лет). В европейских странах в период 2071–2100 гг. при ожидаемом росте средней глобальной температуры на 3°C прогнозируется

86 тыс. случаев избыточной смертности ежегодно. Большая часть случаев обострений и избыточной смерти, по данным ВОЗ, приходится на пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (болезни легких, ССЗ, сахарный диабет – СД, психические нарушения).

Многими авторами предпринимались попытки оценить соотношение между уровнем смертности и температурой. Было выявлено, что наиболее оптимальная температура (т.е. температура с самым низким уровнем смертности) составляет около 19°C, однако она может варьировать в разных регионах [2–5]. Это означает, что экстремально низкие и высокие уровни температуры в сочетании с ее колебаниями будут непосредственно влиять на здоровье и жизнь человека. Например, при выходе на холод или в жару происходит изменения артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и вязкости крови, связанные с физиологическими особенностями регулирования теплообмена у человека. Здоровый человек может эффективно справляться с этой нагрузкой, однако у пациентов с ССЗ и/или бронхообструктивными заболеваниями (БОЗ) такие физиологические изменения могут привести к срыву ауторегуляции и в итоге – к ухудшению течения заболевания и даже смерти [6]. Таким образом, риск смерти будет существенно увеличен, если изменения температуры превышают пределы, которые может выдержать сердечно-сосудистая система. При этом смертность зави-

сит от продолжительности и интенсивности волн тепла [7]. Россия столкнулась с этой проблемой июле–августе 2010 г., когда на фоне аномальной жары и пожаров смертность в 31 регионе РФ значительно выросла. Наиболее уязвимыми в этот период оказались пациенты с ССЗ и БОЗ. Не только высокие температуры, но и низкие могут привести к увеличению риска смерти. У пациентов с ССЗ и/или БОЗ смертность увеличивается как при высоких, так и при низких температурах [8]. W.Keatinge и соавт. также выявили, что холодная погода связана с увеличением риска коронарных и церебральных тромбозов, а также смерти вследствие респираторных заболеваний [9]. G.Donaldson и соавт. оценили сердечно-сосудистую смертность в течение зимнего сезона в России и показали, что смертность увеличивается при снижении среднесуточной температуры ниже нуля 0°C [10]. Это означает, что величина и изменение температуры являются двумя основными факторами, влияющими на смертность от ССЗ и БОЗ. Именно поэтому исследования, изучающие влияние изменения климата на здоровье человека, сейчас очень востребованы. Однако изменения климата и его влияние на здоровье людей существенно зависят от региона постоянного проживания, поэтому результаты исследований, проведенных в одной климатической зоне, практически невозможно экстраполировать на другую.

В данной работе мы представляем первые результаты исследования по влиянию климатических условий на наиболее чувствительную к перепадам температур категорию пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сочетанием сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологии, проживающих в Центральном регионе РФ. **Целью исследования** было изучить особенности механизмов регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы под влиянием климатических факторов у пациентов с АГ без сочетанной патологии по сравнению с пациентами с АГ и сочетанной патологией (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ и/или бронхиальная астма – БА).

### Материалы и методы

В исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с АГ любой степени тяжести в сочетании с БОЗ (ХОБЛ II–III спирометрических классов и/или наличие подтвержденной БА легкого/среднетяжелого течения) и с АГ без БОЗ. Критериями исключения были тяжелые ССЗ, такие как нарушения ритма сердца высоких градаций, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса – ФК (по NYHA), ишемическая болезнь сердца III–IV ФК; мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, острый инфаркт миокарда менее чем за 6 мес до включения в исследование; вторичная АГ; хроническая почечная или печеночная недостаточность или превышение аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы в 3 раза и более от верхней границы нормы; СД типа 1 или неконтролируемый СД типа 2; наличие острых воспалительных заболеваний или обострение хронических воспалительных заболеваний на момент включения; госпитализация менее чем за 1 мес до включения в исследование; злокачественные новообразования в анамнезе менее 5-летней давности; регулярное использование нестероидных противовоспалительных, кортикостероидных препаратов (за исключением ингаляционных форм); любые клинические состояния, которые, по мнению врача, могли помешать участию пациента в исследовании. В настоящее время получены результаты хотя бы одной точки наблюдения за 81 пациентом (56% мужчин и 44% женщин) в возрасте 60,9±10 лет с индексом массы тела 30,2±5,1 кг/м<sup>2</sup>. Исходно клиническое АД (АД<sub>кл.</sub>) составило 127,3±13,9/77,3±8,0 мм рт. ст., ЧСС 69,8±5,6 ударов в минуту. Все пациенты имели АГ, сочетание АГ с БОЗ имели 58 больных. На момент включения регулярно принимали антигипертензивные препараты 95,1% (монотера-

пия – 18,5%, двухкомпонентная терапия – 39,5%, трех- и более компонентная терапия – 37,1%), статины принимали 54%, получали регулярную бронхолитическую терапию 96,5% больных с БОЗ. В последующем антигипертензивная и бронхолитическая терапия не изменялись. Наблюдение в течение 1 года завершил 31 пациент.

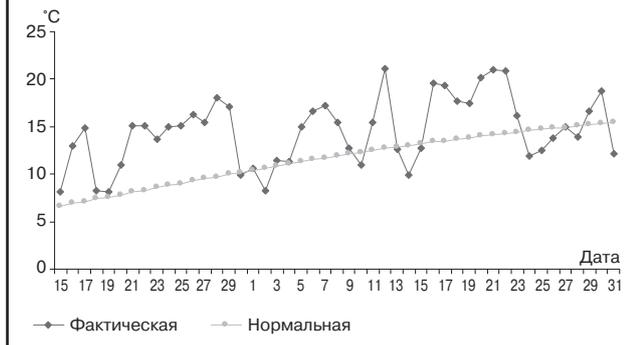
Диагноз АГ верифицировался по Рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов 2010 г., диагноз ХОБЛ – по Рекомендациям GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease), диагноз БА – по Рекомендациям GINA (Global Initiative for Asthma) [11–13]. Всем пациентам исходно проводилось обследование, включавшее в себя регистрацию демографических и антропометрических данных (дата рождения, пол, рост, вес, индекс массы тела), курение; сбор анамнеза и выявление сопутствующих заболеваний, приема любых сопутствующих препаратов; физикальный осмотр. Все пациенты заполняли опросники: визуально-аналоговая шкала (ВАШ), шкала MRC (Medical Research Council), опросник CAT (самоактуализационный тест), опросник тревоги и депрессии. Анкеты больные заполняли самостоятельно, без участия врача и других лиц. Обработка результатов анкетирования проводилась по стандартной для каждой анкеты методике. Также проводили оценку АД, ЧСС, комплекс запланированных инструментальных и лабораторных исследований: электрокардиограмма (12 отведений); суточное мониторирование АД (СМАД); холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ); компьютерная спирография с бронходилатационной пробой с сальбутамолом 400 мкг; оценка жесткости сосудистой стенки с помощью объемной сфигмографии; общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови; исследование биомаркеров – высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкины-1β, 5, 6, 10, копептин в сыворотке крови; количество эндотелиальных микрочастиц (ЭМЧ) и эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) в цельной крови; перекисное окисление липидов. Помимо стандартных методов обследования пациентов обучали самоконтролю АД, ЧСС, пикфлоуметрии, которые должны были проводиться пациентом самостоятельно 2 раза в сутки с ведением дневника наблюдения.

Копептин определяли иммунофлуоресцентным методом на приборе Kryptor Compact Plus (Brahms, Германия) с использованием оригинальных наборов фирмы Brahms. Количество ЭМЧ и ЭПК в крови определяли на проточном цитофлуориметре Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител CD31, CD41 (Beckman Coulter, США) и anti-hE-Selectin (R&D, США) для ЭМЧ и набора EPC Enrichment&Enumeration Kit (Miltenyi Biotec, Германия) для ЭПК.

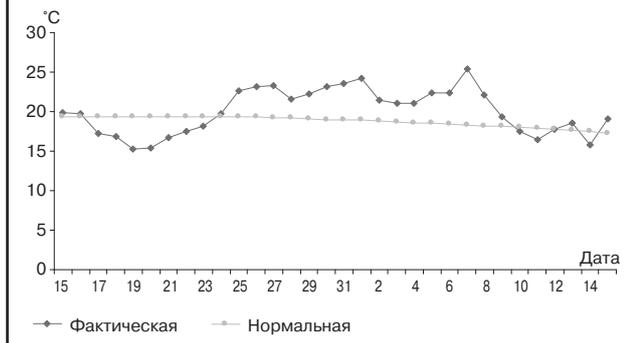
Пациенты были стратифицированы на 2 подгруппы: в 1-ю включали пациентов с АГ, во 2-ю – с АГ в сочетании с ХОБЛ и/или БА. Все пациенты получали рекомендации по самоконтролю АД, ЧСС и ведению дневника пациента. Пациенты включались в исследование в период с 15 апреля по 31 мая 2012 г. Последующие визиты были запланированы летом (через 5–14 дней после наступления жары – среднесуточная температура более 29°C в течение не менее 3 дней; в случае отсутствия жары визит планировался с 15 июля по 15 августа 2012 г.), осенью (2-я половина сентября – октябрь) и зимой (через 5–14 дней после наступления холода – понижения среднесуточной температуры ниже среднестатистической для данного периода года или во 2-й половине января и феврале). Всем пациентам на визитах проводились комплексное обследование и анкетный опрос в соответствии с визитом включения в исследование, проверялись дневники самоконтроля АД и ЧСС.

**Статистический анализ** проводился с использованием пакета компьютерных программ SAS (Statistical Analysis System – статистическая система анализа), вер-

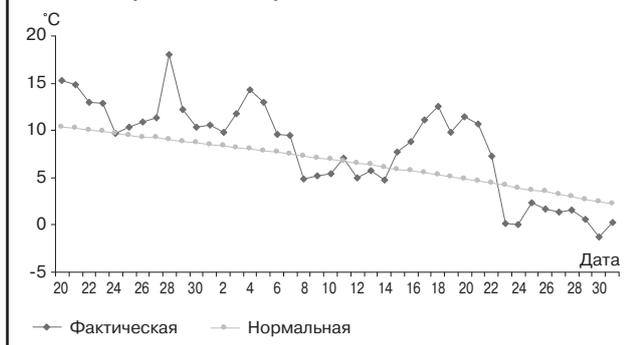
**Рис. 1. Изменение среднесуточной температуры воздуха с 15 апреля по 31 мая 2012 г.**



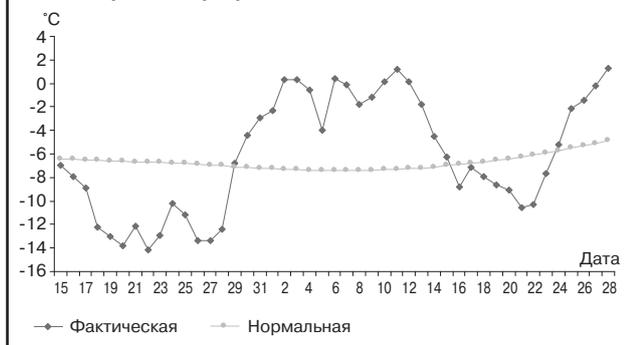
**Рис. 2. Изменение среднесуточной температуры воздуха с 15 июля по 15 августа 2012 г.**



**Рис. 3. Изменение среднесуточной температуры воздуха с 20 сентября по 31 октября 2012 г.**



**Рис. 4. Изменение среднесуточной температуры воздуха с 15 января по 28 февраля 2013 г.**



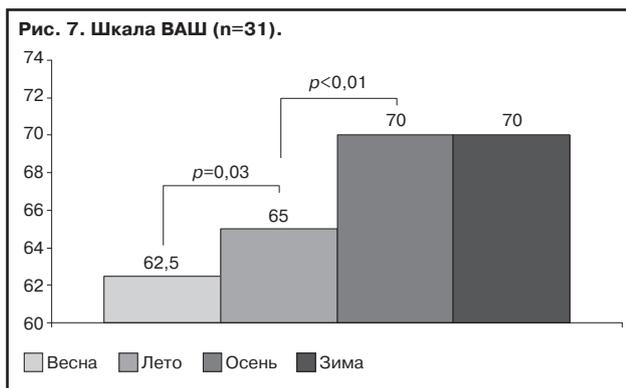
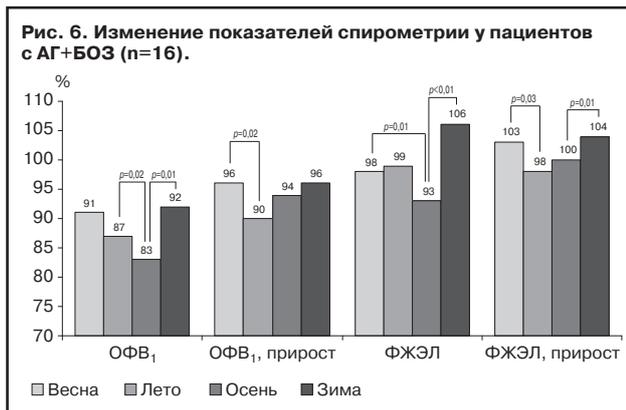
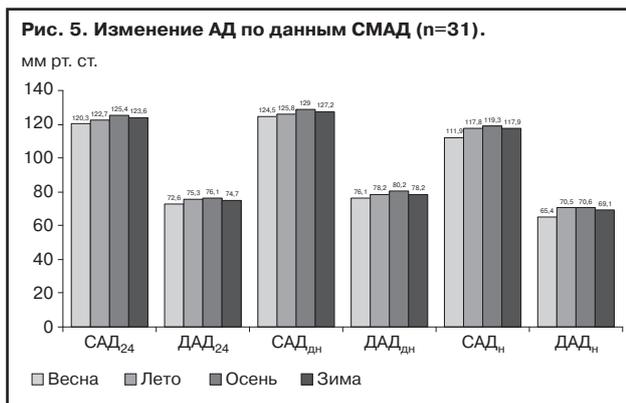
сия 6.12, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. При проведении анализа исходных данных и оценки динамики показателей на фоне лечения использовались непараметрические методы анализа. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm \text{std}$  или в виде медианы (Me) и перцентилей [25; 75]. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот (процентов).

## Результаты и обсуждение

При включении пациентов в исследование с 15 апреля по 31 мая 2012 г. среднесуточная температура воздуха колебалась в пределах 8,1–21,1°C (в среднем 14,5°C; рис. 1), отклонения от нормальных значений составили -3,3–+8,4°C (в среднем 2,9°C). В июле-августе 2012 г. среднесуточная температура воздуха колебалась в пределах 15,3–25,4°C (в среднем 20°C), максимальные значения -29°C и выше - зафиксированы в течение 9 дней, отклонения от нормальных значений составили -4,1–+7,1°C (в среднем 1,2°C); рис. 2. «Пороговой» среднесуточной температурой в Центральном регионе в Москве принято считать 22,7°C [11]. В сентябре-октябре 2012 г. среднесуточная температура воздуха колебалась в пределах 18,0–-1,3°C (в среднем 8,1°C), отклонения от нормальных значений были в пределах -4,0–+9,0°C (в среднем 1,5°C); рис. 3. В январе-феврале 2013 г. среднесуточная температура воздуха колебалась в пределах -14,2–+1,3°C (в среднем -6,1°C), отклонения от нормальных значений были в пределах -7,5–+8,5°C (в среднем 0,6°C); рис. 4.

Исходно весной АДкл. составило  $127,3 \pm 13,9/77,3 \pm 8,0$  мм рт. ст., ЧСС  $69,8 \pm 5,6$  уд/мин. В летний период отмечалось повышение АД до  $131,3 \pm 10,7/78,6 \pm 8,3$  мм рт. ст., которое, однако, не достигло достоверных значений. Максимальные значения АДкл. наблюдались осенью и составили  $132,8 \pm 12,0/81,8 \pm 8,0$  мм рт. ст. Зимой АДкл. снизилось до  $125,0 \pm 12,1/74,0 \pm 7,7$  мм рт. ст. Систолическое АД кл. (САДкл.) было достоверно выше осенью по сравнению с весенним ( $p=0,01$ ) и зимним ( $p=0,02$ ) периодами, также летом САДкл. было достоверно выше, чем зимой ( $p=0,01$ ). Диастолическое АД кл. (ДАДкл.) также было достоверно выше в осенний период по сравнению с весенним ( $p=0,02$ ), летним ( $p=0,04$ ) и зимним ( $p=0,01$ ) сезонами. Зимой наблюдался самый низкий уровень ДАДкл., который был достоверно ниже, чем весной ( $p=0,03$ ) и летом ( $p=0,04$ ). ЧСС в течение всего периода наблюдения достоверно не изменялась. По данным СМАД, наблюдались подобные изменения АД и ЧСС, однако они не достигли достоверных значений (рис. 5). Отсутствие снижения АД в летний период, наблюдаемое в других исследованиях, скорее всего объясняется практически нормальными для этого периода колебаниями среднесуточной температуры воздуха и небольшим ее отличием от теплой весны 2012 г. Снижение АД к зиме с наибольшей вероятностью произошло в результате активного наблюдения за пациентами, их регулярных встреч с врачом и проведения обучения пациентов на каждом визите. В многочисленных исследованиях, изучавших вопросы неадекватного контроля АД в клинической практике, показано, что основным препятствием к достижению целевого уровня АД является низкая приверженность пациентов выполнению врачебных назначений. При этом одним из наиболее эффективных методов повышения приверженности пациентов выполнению назначений врача является обучение пациентов и регулярный контакт с врачом. По результатам ХМ ЭКГ зафиксировано достоверное ( $p=0,01$ ) увеличение количества желудочковых экстрасистол летом -  $9,5 [0,0; 155,5]$  по сравнению с весной -  $6,0 [0,0; 342,0]$ . Зимой наблюдалось достоверное увеличение минимальной ЧСС за сутки -  $52,0 [49,0; 55,0]$  по сравнению с летним -  $47,0 [43,5; 51,0]$ ;  $p < 0,01$  - и осенним -  $50,0 [42,0; 52,0]$ ;  $p=0,05$  - периодами года. Остальные показатели ХМ ЭКГ достоверно не изменились. Увеличение количества желудочковых экстрасистол, возможно, связано с изменением электролитного баланса, который наблюдается при повышении среднесуточной температуры.

У пациентов с АГ и БОЗ наблюдалась интересная динамика показателей компьютерной спирографии с бронходилатационной пробой с сальбутамолом 400 мкг (рис. 6). Наиболее высокие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) исходно и после бронходилатационной пробы были зимой. Такую же динамику демонстрировал и показатель фор-



сированной жизненной емкости легких (ФЖЭЛ). Однако, согласно литературным данным, спирометрические показатели у пациентов с БОЗ бывают лучше в летний период и ухудшаются в осенне-зимний период. Ухудшение течения БОЗ осенью и зимой обусловлено климатическими особенностями (холодная погода) и большой распространенностью различных вирусных заболеваний, на фоне которых значительно увеличивается риск развития обострений БОЗ. Как и снижение АД, максимальное улучшение показателей спирометрии после годичного наблюдения может быть объяснено обучением пациента, проведением им самоконтроля пиковой скорости выдоха и возможностью связаться с врачом даже при небольших изменениях, своевременно выявляемых при регулярной пикфлоуметрии. Это подтверждается и литературными данными. В различных исследованиях показано, что максимальная эффективность лечения пациентов с БОЗ отмечена при применении комплексного подхода, заключающегося в обучении пациентов, самоконтроле, регулярных общениях с врачом и наличии персонального плана лечения, так как это повышает приверженность больного лечению [13]. Этот факт подтверждается и при оценке пациентами своего самочувствия с помощью ВАШ. Субъективно пациенты считали, что состояние их здоровья весной достоверно хуже, чем летом, а наи-

лучшее самочувствие отмечали осенью и зимой (рис. 7), когда регистрировались минимальные значения АД и наилучшие результаты спирометрии.

Из показателей биохимического анализа крови наблюдались достоверные изменения уровня креатинина, калия, натрия и глюкозы в плазме крови, а также скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по MDRD-формуле (табл. 1). Наблюдаемое в летний период повышение концентрации натрия в сыворотке крови, сопровождающееся повышением уровня креатинина и снижением СКФ, соответствует адаптивной реакции организма на повышение температуры. В исследованиях показано, что при наступлении жары усиливается выработка альдостерона и антидиуретического гормона (вазопрессина) для предотвращения обезвоживания организма. Под их влиянием уменьшается почечный кровоток, что приводит к снижению СКФ и, соответственно, повышению уровня креатинина, а также увеличению реабсорбции натрия в почечных канальцах. К сожалению, измерение концентрации вазопрессина в крови трудно выполнимо. Об уровне вазопрессина можно достоверно судить по плазменной концентрации копептина, представляющего собой С-терминальный фрагмент провазопрессина (СТ-proAVP). Корреляция между содержанием копептина и вазопрессина в плазме крови составляет 0,78 ( $p < 0,0001$ ) [14]. Нормальные значения копептина составляют 3,1–7,8 пмоль/л. Увеличение копептина в плазме крови наблюдается у больных АГ, сердечной недостаточностью и сопровождается повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, метаболического синдрома и СД независимо от других факторов риска. Также увеличение содержания копептина в сыворотке крови выявлялось у пациентов с обострением ХОБЛ и имело большее прогностическое значение, чем клинические показатели, в том числе С-реактивный белок и прокальцитонин. У наших пациентов исходно уровень копептина весной составил 8,5 [6,3; 12,7] пмоль/л и в дальнейшем достоверно не изменился, хотя наблюдались его увеличение в летние месяцы до 9,1 [6,5; 12,6] пмоль/л, снижение осенью до 8,3 [6,8; 15,0] пмоль/л с последующим повторным повышением в период холодов до 9,0 [5,7; 11,9] пмоль/л. Несмотря на отсутствие достоверного повышения уровня копептина, его величина исходно превышала нормальные значения у 42% пациентов, а летом их число достоверно возросло до 68% ( $p = 0,05$ ). Клиническая значимость повышения уровня копептина у наших пациентов в летнее время подтверждается описанным ранее повышением концентрации натрия и уровня креатинина в сыворотке крови, снижением СКФ. Повышение уровня копептина также могло быть одной из причин отсутствия снижения АД у наших пациентов в летний период, так как увеличение активности вазопрессина не только приводит к задержке натрия и жидкости, но и стимулирует сокращение гладких мышц артерий, что ведет к повышению АД. При более низкой температуре воздуха осенью и зимой число пациентов с повышенным уровнем копептина снизилось и составило 58%. При определении уровня интерлейкинов-1 $\beta$ , 5, 6, 10, а также интерферона  $\gamma$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$  достоверной динамики про- и противовоспалительных цитокинов не отмечено.

Для оценки состояния эндотелиальной дисфункции исследовалось количество ЭПК и ЭМЧ (CD31+ и CD62+). Максимальное количество ЭМЧ наблюдалось в летнее время, однако различия не достигли критериев достоверности, видимо, вследствие большого разброса этого показателя внутри группы (табл. 2). Количество ЭПК летом было достоверно большим ( $p < 0,05$ ) по сравнению с остальными периодами года, и возрастание их количества в теплую погоду отражает увеличение выраженности эндотелиальной дисфункции (см. табл. 2).

Таблица 1. Изменение биохимических показателей (n=31)

	Креатинин, мкмоль/л	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Калий, ммоль/л	Натрий, моль/л	Глюкоза, моль/л
Весна	85,8±13,4	72,8±10,9	4,8±0,5	143,0±2,2	5,7±0,8
Лето	86,2±13,5	72,2±12,7	4,8±0,5	143,2±2,4	5,7±0,8
Осень	77,4±14,0	82,9±16,7	4,4±0,4	141,9±1,8	6,1±1,2
Зима	83,7±13,3	75,8±17,9	4,4±0,4	143,3±3,2	5,5±0,9
Весна–лето, <i>p</i>	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Лето–осень, <i>p</i>	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01
Осень–зима, <i>p</i>	0,01	0,01	н/д	0,001	0,001
Зима–весна, <i>p</i>	н/д	н/д	0,02	н/д	н/д
Весна–осень, <i>p</i>	0,02	0,01	0,01	0,02	0,03
Лето–зима, <i>p</i>	н/д	н/д	0,01	н/д	н/д

Примечание: н/д – недостоверно.

Таблица 2. Динамика количества ЭМЧ и ЭПК (n=19)

	CD31+	CD62+	Число ЭПК/10 мл
Весна	2765 [1228; 10958]	250 [112; 295]	11,4 [0,0; 85,8]
Лето	9988 [6946; 15790]	207 [124; 306]	469,3 [273,0; 1322,8]*
Осень	5963 [2563; 15790]	241 [154; 297]	182,2 [52,5; 1234,8]
Зима	4685 [1315; 8971]	247 [136; 292]	23,0 [0,0; 180,2]

\**p*<0,05

## Заключение

В период весны 2012 г. – зимы 2013 г. в Центральном регионе РФ не наблюдалось аномальной летней жары и аномально низких температур зимой. На этом фоне у пациентов с АГ, в том числе в сочетании с obstructивными заболеваниями легких, достоверного изменения показателей АД и ЧСС летом по сравнению с весной не зарегистрировано. Однако наибольшие величины АД наблюдались в летне-осенний период, что может быть ассоциировано с достоверным увеличением числа пациентов с повышенным уровнем копептина, приведшим к снижению СКФ и увеличению концентрации натрия в плазме крови. Повышение среднесуточной температуры воздуха в летний период сопровождалось достоверным увеличением числа желудочковых экстрасистол. При оценке эндотелиальной дисфункции показано достоверное ее ухудшение на фоне жаркой погоды. У пациентов с сопутствующими БОЗ спирометрические показатели были достоверно лучше в зимний период, наибольшее снижение АД и наилучшая оценка своего самочувствия по шкале ВАШ также наблюдались зимой, что может быть обусловлено обучением пациентов и годичным регулярным наблюдением.

**Ограничением исследования** явились естественные климатические условия, наблюдавшиеся в период весны 2012 г. – зимы 2013 г. в Центральном регионе РФ. В этот период не наблюдалось аномальной летней жары и аномально низких температур зимой.

## Литература

1. IPCC (2007) IPCC Fourth Assessment Report: Climate Change 2007. [http://www.ipcc.ch/publications\\_and\\_data/ar4/syr/en/contents.html](http://www.ipcc.ch/publications_and_data/ar4/syr/en/contents.html)

2. Saez M, Surryer J, Castellsague J, Murill C. Relationship between weather temperature and mortality: A time series analysis approach in Barcelona. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 576–82.
3. Shen T, Howe HL, Alo C, Moolenaar RL. Towards a broader definition of heat-related death: Comparison of mortality estimates from total death differentials during the July 1995 heat wave in Chicago, Illinois. *Am J Forensic Med Pathol* 1998; 19: 113–8.
4. Donaldson GC, Keatinge WR, Nayba S. Changes in summer temperature and heat-related mortality since 1971 in North Carolina, South Finland, and Southeast England. *Environ Res* 2003; 91: 1–7.
5. Rey G, Jouglu E, Fouillet A et al. The impact of major heat waves on all-cause and cause-specific mortality in France from 1971 to 2003. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 80: 615–26.
6. Martens WJM. Climate change, thermal stress and mortality changes. *Soc Sci Med* 1998; 46: 331–4.
7. Basu R, Samet JM. Relation between elevated ambient temperature and mortality: A review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 2002; 24: 190–202.
8. Alfésio LF, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 859–63.
9. Keatinge WR, Donaldson GC. The impact of global warming on health and mortality. *Southern Med J* 2004; 97: 1093–9.
10. Donaldson GC, Tchernjavskii VE, Ermakov SP et al. Winter mortality and cold stress in Yekaterinburg, Russia: Interview survey. *BMJ* 1998; 316: 514–8.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–25.
12. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. <http://www.goldcopd.org/>
13. Global strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. <http://www.ginasthma.org/>
14. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006; 52 (1): 112–9.

— \* —

# Сравнительный анализ терапии «типичной практикой» и фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и индапамида у пациентов с артериальной гипертонией и нарушением функции почек

С.В.Шиганов<sup>1</sup>, В.В.Баев<sup>1</sup>, А.П.Шулбаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней МПСИ ГОУ ВПО Хакасский государственный университет им. Н.Ф.Катанова;

<sup>2</sup>ГБУЗ РХ Абаканская городская клиническая поликлиника

## Резюме

Представлены результаты проведенного проспективного клинического исследования, посвященного сравнительной оценке гипотензивной и нефропротективной эффективности фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида в сравнении с «типичной практикой» лечения артериальной гипертензии с почечной недостаточностью по частоте достижения и поддержания уровня целевого артериального давления, динамики системной клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта–Голта.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, почечная недостаточность, индапамид, периндоприл.

## The comparative analysis of therapy by «typical practice» and the fixed combination perindopril and indapamide an arterial hypertension with kidney insufficiency

S.V. Shiganov, V.V. Baev, A.P. Shulbayev

## Summary

Results of the conducted prospective clinical research devoted to a comparative assessment of hypotensive and nephroprotective efficiency of the fixed combination perindopril and indapamid in comparison with by «typical practice» treatments of an arterial hypertension with kidney insufficiency on the frequency of achievement and maintenance of level of target arterial pressure, dynamics of a system glomerular filtration of a formula to the Cockcroft-Gault.

**Key words:** arterial hypertension, kidney insufficiency, indapamid, perindopril.

## Сведения об авторах

Шиганов Семен Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней МПСИ ГОУ ВПО ХГУ им. Н.Ф.Катанова  
Баев Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней МПСИ ГОУ ВПО ХГУ им. Н.Ф.Катанова  
Шулбаев Андрей Прокопьевич – врач-терапевт ГБУЗ РХ АГКП

В структуре причин возникновения сердечно-сосудистых событий ведущее место до сих пор занимает артериальная гипертензия (АГ) [1]. Антигипертензивные препараты, применяемые с 1960-х годов, активно исследуются и разрабатываются по настоящее время. Для лечения специалисты рекомендуют широкий спектр лекарственных средств, относящихся к пяти основным классам [2]. Несмотря на большое количество имеющихся препаратов, адекватный контроль АГ оставляет желать лучшего.

При сочетании АГ и сахарного диабета (СД) актуальность увеличения риска цереброваскулярных осложнений и инфаркта миокарда возрастает в несколько раз [3]. Кроме того, исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) продемонстрировало, что нормализация артериального давления (АД) оптимизирует прогноз больных СД типа 2 [4, 5].

Особенно важно достижение контроля АД у лиц с нарушениями функции почек, явлениями почечной недостаточности. Ухудшение функциональной способности почек в значительной степени определяет прогрессирование сердечно-сосудистой патологии как при АГ без СД, так и при сочетании АГ с СД. Одним из опасных осложнений СД является диабетическая нефропатия, обуславливающая около 1/3 диагностированных случаев хронической почечной недостаточности [6].

В то же время вклад повышенного АД в поражение почек составляет до 30% среди всех случаев хронической болезни почек (ХБП). При этом частота АГ у пациентов с ХБП составляет 50–75% и является независимым фактором риска прогрессирования как нефропатии, так и сердечно-сосудистой патологии [7–9].

В связи с этим контроль АД у больных с ХБП становится актуальной проблемой, изучение которой требует участия и кардиологов, и нефрологов. Для пациентов с

выраженным нарушением функции почек в международных и российских рекомендациях определены целевые значения АД < 130/80 мм рт. ст., а при наличии протеинурии рекомендован еще более жесткий контроль значений АД [2]. Чем более выражена протеинурия, тем ниже должно быть АД [10, 11]. Таким образом, актуальность остается необходимость оптимизации фармакотерапии АГ для достижения и поддержания целевых показателей, особенно у лиц с ХБП.

**Цель исследования:** оценить гипотензивную и нефропротективную эффективность фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении АГ с сопутствующей почечной недостаточностью в сравнении с «типичной практикой».

## Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое сравнительное изучение клинической эффективности фиксированной полноразовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида (препарат Нолипрел А Би-форте, Сервье, Франция). В исследование были включены 40 больных с диагнозом АГ.

- Группа «типичной практики» – больные АГ, получавшие стандартную терапию с обязательным включением энalapрила 10–40 мг (20 человек).
- Группа «типичной практики» – больные АГ и СД, получавшие стандартную терапию с обязательным включением энalapрила 10–40 мг (20 человек).
- Группа сравнения – больные АГ, получавшие фиксированную полноразовую комбинацию периндоприла аргинина и индапамида (препарат Нолипрел А Би-форте, Сервье, Франция) 10/2,5 мг (20 человек).
- Группа сравнения – больные АГ и СД, получавшие фиксированную полноразовую комбинацию периндопри-

ла аргинина и индапамида (препарат Нолипрел А Би-форте, Сервье, Франция) 10/2,5 мг (20 человек).

*Критерии включения в исследование:* возраст старше 35 лет, наличие эссенциальной гипертензии, диагноз АГ установлен не менее 6 мес назад, уровень диастолического АД (ДАД) в покое выше 100 мм рт. ст. или систолического АД (САД) – выше 140 мм рт. ст., отсутствие в прошлом известных причин вторичной АГ (стеноз почечных артерий, феохромоцитомы, коарктация аорты, заболевания почек), госпитализация связана с повышением АД.

*Критерии исключения из исследования:* симптоматические АГ, впервые установленный диагноз АГ, тяжелые формы коронарной патологии, требующие постоянного приема нитратов, сердечная недостаточность III–IV функционального класса (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), наличие острого инфаркта миокарда, инсульта в анамнезе в ближайшие 6 мес, нарушения периферического кровообращения III–IV стадии по Фонтену.

Все больные обследовались по стандартной схеме: проведение электрокардиографии, развернутого анализа крови. САД и ДАД измерялось трижды во время обхода врача в дневное время, в карту исследования заносилось среднее АД. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Кокрофта–Голта.

У всех пациентов в контрольных группах лечение было начато стандартной терапией в комбинации с препаратом эналаприл в дозе 10–40 мг/сут (разделенной на 2 приема) и в группах сравнения – препаратом Нолипрел А Би-форте 10/2,5 мг/сут в 1 прием. Оценка проводилась в 1-й день поступления в стационар, на 15-й день пребывания в стационаре и через 90 дней терапии.

## **Результаты исследования**

Средний возраст обследуемых –  $60,3 \pm 10,3$  года. Распределение по половому признаку было примерно одинаковым: 60% мужчин и 40% женщин.

Исходно при поступлении в группах больных с АГ без СД САД было в среднем  $166 \pm 13,5$  и  $160 \pm 20,7$  мм рт. ст., уровень среднего ДАД равнялся  $97,5 \pm 6,1$  и  $94 \pm 10,07$  мм рт. ст.

В динамике к 15-му дню лечения на фоне терапии «типичной практикой» и приема фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида отмечалось значительное снижение показателей АД (САД было в среднем  $121 \pm 3,1$  мм рт. ст., уровень среднего ДАД равнялся 80 мм рт. ст.) с достижением целевых показателей у всех пациентов.

К концу 3-го месяца терапии у больных в группе принимавших Нолипрел Би-форте сохранялись целевые показатели АД – так, САД было в среднем  $129 \pm 10,5$  мм рт. ст., уровень среднего ДАД равнялся  $81 \pm 3,6$  мм рт. ст. В группе принимавших «типичную практику» контроль АД отсутствовал. Достоверно выше были значения САД и достоверно – ДАД в сравнении с показателями у больных, получавших фиксированную комбинацию (табл. 1).

Показатели АД у больных с коморбидным состоянием – АГ и СД – соответствовали также 2-й степени АГ в пределах САД  $166 \pm 13,5$  и  $164,5 \pm 17,9$  мм рт. ст., ДАД –  $97,5 \pm 6,1$  и  $99 \pm 11,2$  мм рт. ст. в группах «типичной практики» и получающих фиксированную комбинацию соответственно (табл. 2). К моменту выписки из стационара, в конце 2-й недели терапии в двух группах были достигнуты целевые показатели АД  $< 130/80$  мм рт. ст.

После 12 нед терапии у больных, получавших фиксированную комбинацию периндоприла аргинина и индапамида, АД сохранялось в пределах ниже  $140/80$  мм рт. ст. У пациентов, находившихся на терапии «типичной практикой», контроль АД не был стабильным, показатели АД фиксировались в среднем в пределах  $150/99$  мм рт. ст., сохраняя высокий риск сердечно-сосудистых событий.

Средние показатели поражения почек у больных с АГ без СД соответствовали уровню почечной недостаточности

Таблица 1. Показатели АД в группах на фоне лечения больных АГ без сопутствующего СД

	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.	
	«Типичная практика»	Фиксированная комбинация	«Типичная практика»	Фиксированная комбинация
На момент поступления	169,5±15,3	160±20,7	97,5±6,1	94±10,07
На 15-й день лечения	121±3,1	121±3,1	80	80
К концу 3-го месяца лечения	148±11,9	129±10,5 ( $p<0,001$ )	93,7±6,4	81±3,6

Таблица 2. Показатели АД в группах на фоне лечения больных АГ и сопутствующим СД типа 2

	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.	
	«Типичная практика»	Фиксированная комбинация	«Типичная практика»	Фиксированная комбинация
На момент поступления	166±13,5	164,5±17,9	97,5±6,1	99±11,2
На 15-й день лечения	121±3,1	122,5±5,5	80	80,5±1,9
К концу 3-го месяца лечения	150,5±6,04	135,5±9,9 ( $p<0,001$ )	99,5±3,9	80,5±1,9

Таблица 3. Показатели системной клубочковой фильтрации и протеинурии у больных изолированной АГ без сопутствующего СД

	СКФ (по Кокрофту–Голту)		Протеинурия, мг/л	
	«Типичная практика»	Фиксированная комбинация	«Типичная практика»	Фиксированная комбинация
На момент поступления	56,5±13,3	60,2±12,9	580±178,8	504,5±156,3
На 15-й день лечения	59,2±9,1	72,1±13,4	422,6±122,7	52,5±80,3 ( $p<0,001$ )
К концу 3-го месяца лечения	56,9±11,1	72,9±13,5	500±232,9	45±109,9 ( $p<0,001$ )

Таблица 4. Показатели системной клубочковой фильтрации и протеинурии у больных АГ и СД

	СКФ (по Кокрофту–Голту)		Протеинурия, мг/л	
	«Типичная практика»	Фиксированная комбинация	«Типичная практика»	Фиксированная комбинация
На момент поступления	62,7±13,3	56,1±12,4	977±595	967±652
На 15-й день лечения	60,4±11,1	62,2±12,1	799±635	327±78 ( $p<0,001$ )
К концу 3-го месяца лечения	54,8±13,6	65,9±8,7	1031±595	286±45 ( $p<0,001$ )

сти 1-й степени, СКФ равнялась 56,5±13,3 мл/ч в группе «типичной практики» и 60,2±12,9 мл/ч в группе сравнения. Протеинурия отмечалась на уровне микроальбуминурии (МАУ) у 50% больных группы сравнения (средний показатель 504,5±156,3 мг/л) и у 35% получающих «типичную практику» (средний показатель 580±178,8 мг/л); табл. 3.

После проведенной терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и индапамида к концу 2-й недели исследования отмечалось значительное повышение показателей фильтрационной способности почек. В группе получавших фиксированную комбинацию отмечалось достоверное повышение системной клубочковой фильтрации до 72,1±13,4 мл/ч и снижение МАУ до 52,5±80,3 мг/л ( $p_1<0,001$ ) у 35% больных. При этом в группе «типичной практики» среднее значение СКФ сохранялось в пределах почечной недостаточности, СКФ составила 59,2±9,1 мл/ч на фоне сохраняющейся МАУ 422,6±122,7 мг/л соответственно.

В дальнейшем на фоне терапии достоверно сохранялись нефропротективные свойства фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида, достоверно выраженнее, чем в группе «типичной практики». СКФ равнялась 72,9±13,5 ( $p_1<0,001$ ), МАУ оставалась у 15% больных со средним показателем 45±109,9 мг/л ( $p_1<0,001$ ); см. табл. 3. В группе «типичной практики» продолжали нарастать признаки нарушения фильтрацион-

ной способности почек, СКФ достигла значений 56,9±11,1 мл/ч при протеинурии 500±232,9 мг/л.

У пациентов, имеющих СД типа 2 и АГ, уровень протеинурии встречался в 100% случаев и на момент начала терапии был выше 977±595 мг/л в группе «типичной практики» и 967±652 мг/л в группе принимавших фиксированную комбинацию. Показатели СКФ при включении в исследование достигали уровня почечной недостаточности у больных, получавших фиксированную комбинацию, и приближались к 1-й степени хронической почечной недостаточности в группе «типичной практики» (табл. 4).

К концу терапии у пациентов с АГ в сочетании с СД типа 2 отмечалось улучшение почечной функции в двух группах в виде повышения СКФ до 60,4±11,1 в группе «типичной практики» и до 62,2±12,1 мл/ч в группе сравнения с уменьшением МАУ до 799±635 мг/л в группе «типичной практики» и до 327±78 мг/л ( $p<0,001$ ) в группе сравнения.

К окончанию 12 нед терапии в группе получавших «типичную практику» произошло снижение показателей СКФ до уровня 1–2-й степени хронической почечной недостаточности и нарастание уровня протеинурии до 1031±595 мг/л. В сравнении у больных, принимающих фиксированную комбинацию периндоприла аргинина и индапамида, увеличивались показатели СКФ до 65,9±8,7 мл/ч и достоверно снизился уровень МАУ до 286±45 мг/л ( $p<0,001$ ).

## Заключение

В настоящее время комбинированная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и диуретиком относится к числу наиболее рациональных комбинаций лечения АГ [12]. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной и быстрой эффективности фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида уже к концу 2-й недели терапии с достижением целевых показателей АД как у пациентов с АГ, так и у больных с АГ в сочетании с СД. После 12 нед терапии достоверно сохранялся контроль АД в двух группах, что особенно важно для больных СД типа 2, где имеются большие трудности в достижении целевых показателей САД и ДАД на фоне высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [13].

Снижение уровня протеинурии у пациентов с АГ, особенно у лиц с СД, показало высокую нефропротективную способность фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида, предупреждая прогрессирование хронической болезни почек и ее вклад в кардиоренальный континуум.

Таким образом, применение препарата Нолипрел А Би-форте в лечении АГ обеспечивает выраженный гипотензивный и нефропротективный эффект. Это позволяет рекомендовать Нолипрел А Би-форте к применению в клинической практике, что позволит не только надежно контролировать АД и снижать прогрессирование почечной недостаточности у больных АГ в сочетании с СД, но и эффективно снижать риск сердечно-сосудистых осложнений.

### Литература:

1. Grabam I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. *European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease*

*prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14 (Suppl. 2): S1–113.*

2. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). *Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр)*. 2010.

3. Глезер МГ. *Артериальная гипертензия и сахарный диабет. Артериальная гипертензия*. 2004; 6 (5): 432–6.

4. Pabor M, Psaty BM, Alderman MH et al. *Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care* 2000; 23: 888–92.

5. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. *Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. Hypertension* 2001; 37: 1053–9.

6. Дедов ИИ, Викулова ОК, Сухарева ОЮ, Суницев ЮИ. *Скрининг диабетической нефропатии в Российской Федерации. Под ред. М.В.Шестаковой, И.И.Дедова. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Глава 4.2. М.: Мед. информ. агентство 2009; 40.*

7. Кобалава ЖД, Ефремовцева МА. *Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с АГ и хронической нефропатией. Сердце*. 2005; 3: 138–40.

8. Терещенко С.Н., Демидова И.В. *Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. Сердце*. 2002; 5: 251–8.

9. Дралова О.В., Максимов М.Л. *Периндоприл – возможности антигипертензивной и нефропротективной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 7 (4): 501–6.

10. Yeo WW, Ramsay LE, Jackson PR. *Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. BMJ* 1992; 28 (304): 6830–41.

11. Peterson JC, Adler S, Burkart J et al. *Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. Ann Intern Med* 1995; 123: 754–62.

12. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. *Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика, 2007; 183.*

13. K/DOQ1 *clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5 Suppl. 1): S1–290.

14. Galle J. *Reduction of proteinuria with angiotensin receptor blockers. Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5 (Suppl. 1): S36–43.

15. Mancia G, Grassi G. *Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. J Hypertens* 2002; 20: 1461–4.

— \* —

# Риоцигуат – первый лекарственный препарат инновационного класса стимуляторов гуанилатциклазы для лечения больных легочной артериальной гипертензией

И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк

НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

## Резюме

Лекарственная терапия легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), включающая простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, позволяет улучшить возможности лечения и контролировать течение этого прогрессирующего необратимого заболевания. Вектор современных исследований направлен как на изучение потенциальных терапевтических мишеней, так и на разработку новых лекарственных препаратов, воздействующих на ранее установленные мишени. Нарушение продукции оксида азота играет важную роль в патогенезе ЛАГ, что обусловлено мощным вазодилатирующим действием, цитопротективным, антипролиферативным, противовоспалительным и антиагрегационным эффектами.

Риоцигуат – первый представитель нового класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы – доказал эффективность во II фазе клинических исследований. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension soluble Guanylatecyclase-Stimulator Trial) 443 больных с симптомами ЛАГ были рандомизированы для получения плацебо, риоцигуата в разовой дозе до 2,5 мг (с титрованием дозы в зависимости от переносимости до 2,5 мг 3 раза в день) или в дозе до 1,5 мг (с титрованием дозы в зависимости от переносимости до 1,5 мг 3 раза в день). В исследование включались больные, ранее не получавшие ЛАГ-специфическую терапию или уже принимавшие антагонисты рецепторов эндотелина или простаноиды (кроме парентеральных).

Первичной конечной точкой в исследовании PATENT-1 явилась динамика дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (ДБМХ) к 12-й неделе лечения. Вторичными конечными точками были динамика легочного сосудистого сопротивления, уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), функционального класса (Всемирная организация здравоохранения), изменение времени до развития клинического ухудшения, выраженности одышки (индекс по Боргу), показателей качества жизни, безопасности.

К 12-й неделе лечения риоцигуатом ДБМХ увеличилась в среднем на 30 м в группе больных, получавших максимальную разовую дозу 2,5 мг, и уменьшилась в среднем на 6 м в группе плацебо (разница между группами – 36 м, 95% доверительный интервал – 20–52 м;  $p < 0,001$ ). Риоцигуат увеличил ДБМХ как у пациентов, ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию (+38 м), так и у принимавших антагонисты рецепторов эндотелина или простаноиды (+36 м). В группах риоцигуата по сравнению с плацебо отмечалось уменьшение легочного сосудистого сопротивления и среднего давления в легочной артерии ( $p < 0,0001$ ), повышение сердечного индекса ( $p < 0,0001$ ), снижение уровня NT-proBNP ( $p < 0,0001$ ), функционального класса ( $p = 0,003$ ) и индекса по Боргу ( $p = 0,002$ ), увеличивалось время до развития клинического ухудшения ( $p = 0,005$ ). Терапия риоцигуатом характеризовалась хорошей переносимостью. Эффективность лечения сохранялась при длительном наблюдении в исследовании PATENT-2.

В октябре 2013 г. риоцигуат (Adempas) одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (США) для лечения больных с целью улучшения переносимости физических нагрузок и предотвращения прогрессирования ЛАГ (идиопатической, наследуемой, ЛАГ вследствие системных заболеваний соединительной ткани), а также как средство для лечения неоперабельных пациентов с постстромбозомболомической ЛГ (ХТЭЛГ) или при наличии персистирующей/рекуррентной ХТЛГ после перенесенной эндартерэктомии с целью улучшения переносимости физических нагрузок и улучшения функционального класса по классификации ВОЗ.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, оксид азота, стимуляторы гуанилатциклазы, риоцигуат, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа.

## Riociguatas the first innovative guanylatecyclase stimulators class drugs for pulmonary arterial hypertension patients treatment

IE.Chazova, TV.Martyniuk

### Summary

Pulmonary arterial hypertension (PAH) drug therapy including prostanoids, endothelin receptor antagonists, type 5 phosphodiesterase inhibitors, can improve the possibilities for treatment and control of this progressive and irreversible disease. The modern research vector aims at exploring the potential therapeutic targets, as at developing new drugs that can affect the previously set target. NO synthase production disturbance plays an important role in PAH pathogenesis; this is determined by the powerful vasodilative action, as well as by anti-inflammatory, anti-proliferative, and antiaggregatory effects.

Riociguat is the first in a new class of soluble guanylatecyclase stimulators to have proved effective in phase II of clinical trials. In a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III of PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension soluble Guanylatecyclase-Stimulator Trial) study, 443 patients with PAH symptoms were randomized to receive placebo or riociguat in a single dose of 2,5 mg (with a dose titration based on tolerability to 2,5 mg three times a day) or a dose of 1,5 mg (with a dose titration according to portability to 1,5 mg three times a day). The study included patients not previously treated with PAH-specific therapy or those who have already taken endothelin receptor antagonists or prostanoids (except for parenteral ones).

The primary endpoint of the PATENT-1 study was the distance dynamics in the 6-minute walk test (D6MH) to 12th treatment week. Secondary endpoints were: the dynamics of pulmonary vascular resistance (PVR), the level of NT-proBNP, functional class (FC) (WHO), the change in the time to developing of clinical deterioration, dyspnea (Borg index), indicators of quality of life and safety. By the 12th riociguat treatment week D6MH has increased by an average of 30 m in the group treated with the maximum single dose of 2,5 mg, or has decreased by an average of 6m in the placebo group (difference between groups, 36 m, 95% confidence interval 20–52 m,  $p < 0,001$ ). Riociguat has improved D6MH in patients not previously treated with PAH-specific therapy (38 m), and in those taking endothelin receptor antagonists or prostanoids (36 m). In riociguat groups compared with placebo a decrease in PVR and DLAsr. ( $p < 0,0001$ ) was noted, as well as an increase in cardiac index ( $p < 0,0001$ ), a reduction in NT-proBNP ( $p < 0,0001$ ), FC ( $p = 0,003$ ) and in the Borg index ( $p = 0,002$ ), the time of development of clinical deterioration ( $p = 0,005$ ) has increased as well. Riociguat therapy was also characterized by good toleration. Efficacy of treatment was maintained during long-term observation of PATENT-2 study.

In October 2013 riociguat (Adempas) was approved by the Food and Drug Administration (USA) for the treatment of patients in order to improve exercise tolerance and to prevent progression of PAH (idiopathic, inherited, PAH due to systemic connective tissue diseases).

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, nitric oxide, guanylatecyclase stimulators, riociguat, phosphodiesterase type 5 inhibitors.

### Сведения об авторах

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК  
Мартынюк Тамара Витальевна – канд. мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии отд. артериальной гипертензии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК

**И**нтensiveные исследования в области легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), проведенные за последнюю четверть века, позволили улучшить возможности лечения и контролировать течение этого прогрессирующего необратимого заболевания с помощью простаноидов, антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) – ЛАГ-специфической терапии.

В свете современных представлений ЛАГ рассматривается как клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) при отсутствии иных причин повышения среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр), таких как заболевания легких, хроническая тромбоэмболия легочной артерии и другие, в том числе редкие, болезни [1]. Диагностическими критериями ЛАГ являются уровни ДЛАСр > 25 мм рт. ст. в покое и давления заклинивания в легочной артерии менее 15 мм рт. ст. Распространенность ЛАГ в Европе варьирует от 15 до 50 больных на 1 млн во взрослой популяции, при этом минимальный уровень распространенности идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) составляет 5,9 случая на 1 млн населения. Редкость патологии, маловыраженная клиническая симптоматика и сложности диагностики могут затруднять оценку истинной распространенности ЛАГ [2].

Патофизиологические характеристики ЛАГ включают дисфункцию эндотелия, пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, вазоконстрикцию мелких легочных артерий и артериол, тромбоз *in situ*, что в совокупности приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и развитию дисфункции правого желудочка, которая является наиболее частой причиной фатальных исходов [1, 3]. Эволюция медикаментозной терапии ЛАГ связана с новыми патогенетическими представлениями. Если ранее развитие и прогрессирование заболевания связывали с нарушением сосудистого тонуса, то в последние годы стало очевидно, что основной характеристикой болезни является легочное сосудистое ремоделирование – комплексный процесс, включающий клеточную пролиферацию, гипертрофию, миграцию клеток, апоптоз, продукцию и деградацию межклеточного матрикса [1, 4].

Основными терапевтическими мишенями при ЛАГ являются дефицит оксида азота (NO) и простаглицлина, а также повышенная продукция эндотелина-1 [3]. В результате проведения более 30 рандомизированных клинических исследований в клиническую практику были внедрены простаноиды, АРЭ и ИФДЭ-5 [1, 3]. Илопрост (Вентавис®, Байер, Германия) – стабильный аналог эндогенного простаглицлина – это первый доступный простаноид в ингаляционной форме, единственный одобренный Фармкомитетом РФ препарат этого класса для лечения средней и тяжелой стадии ИЛГ, семейной ЛАГ, ЛАГ, обусловленной системными заболеваниями соединительной ткани, действием лекарственных средств или токсинов, а также ЛГ вследствие хронических тромбозов и/или эмболии легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения. В нашей стране для лечения больных ЛАГ также рекомендованы: неселективный АРЭ бозентан при ИЛГ, ЛАГ на фоне системной склеродермии без выраженного фиброза легких и синдроме Эйзенменгера и селективный АРЭ амбризентан при ЛАГ II и III функционального класса (ФК; наибольший опыт получен у категорий пациентов с ИЛГ и ЛАГ вследствие системных заболеваний соединительной ткани), а также единственный ИФДЭ-5 силденафила цитрат по показанию ЛГ.

Современная ЛАГ-специфическая терапия приводит к существенному улучшению функциональных возможностей пациентов, уменьшению выраженности клинических симптомов, замедлению темпов прогрессирования заболевания и улучшению выживаемости пациентов с разными формами ЛАГ [1, 3]. Так, в 1991 г. D.Alonzo показал, что в когорте 194 больных ИЛГ 1- и 3-годичная выживаемость составляет 68 и 48% соответственно [5]. Данные

метаанализа 23 рандомизированных клинических исследований, выполненных за период с 1990 до 2008 г. у 3199 больных, показали достоверное снижение смертности на 43% и частоты госпитализаций вследствие прогрессирования заболевания – на 61% в результате применения ЛАГ-специфической терапии в течение среднего периода 14,3 нед по сравнению с плацебо [6]. Спустя 20 лет M.Humbert и соавт. по данным французского регистра показали, что 1- и 3-годичная выживаемость у 190 больных ИЛГ составляет 83 и 58% соответственно [2]. Следовательно, внедрение ЛАГ-специфической терапии привело к очевидным позитивным изменениям, однако заболевание все же остается прогрессирующим, неизлечимым, сохраняется высокая летальность. Возможности медикаментозной и интервенционной терапии больных ЛАГ в стадии прогрессирования часто ограничены и сопровождаются выраженными побочными явлениями [1]. Поэтому продолжается поиск новых возможностей лечения, – с этой целью проводятся интенсивные работы в данной области. Вектор современных исследований направлен как на изучение потенциальных терапевтических мишеней, так и на разработку новых лекарственных препаратов, воздействующих на ранее установленные мишени.

Нарушение продукции NO играет важную роль в патогенезе ЛАГ [7]. Иммуногистохимические исследования показали снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в клетках эндотелия больных ЛАГ [8]. Эндогенный NO образуется из L-аргинина при помощи кальцийзависимой NO-синтазы. Под действием фермента NO-синтазы (NOS), представленной в организме тремя изоформами: NOS-1 – нейрональной или мозговой, NOS-2 – индуцируемой (i-NOS) или макрофагальной (mNOS), NOS-3 – eNOS, происходит окисление L-аргинина до L-цитруллина, NO и воды. Благодаря постоянному присутствию в организме конституциональной NOS (cNOS), к которой относят NOS-1 и NOS-3, NO всегда можно обнаружить в клетках сосудистого эндотелия, тромбоцитах, мезангиальных клетках, а также центральной и периферической нервной системы. В условиях воспаления благодаря активации iNOS NO обнаруживается в макрофагах и нейтрофилах [3].

Образование NO определяется многочисленными факторами: экспрессией гена NO-синтазы, уровнем активности NO-синтазы и фосфодиэстеразы (ФДЭ), обеспечивающих регуляцию продукции циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), постсинтетическим окислением NO. Таким образом, для лечения ЛАГ возможно использование субстрата для синтеза NO – L-аргинина, применение ингаляционного NO, ИФДЭ-5, генотерапии и т.д. [3].

NO при ингаляционном применении – это высокорепертивное вещество с отличными диффузионными свойствами, коротким периодом полужизни, что делает его идеальной сигнальной молекулой, действующей аутокринно и паракринно. В системном кровотоке NO инактивируется путем связывания с оксигемоглобином и образования метгемоглобина и нитратов. NO регулирует вазодилатацию легочных сосудов, активируя гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках резистивных сосудов (артерии, артериолы), повышая уровень цГМФ, который запускает каскад реакций, в конечном счете приводящих к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Влияние NO на реологические свойства крови проявляются в его способности воздействовать на тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза. В условиях эксперимента NO подавляет адгезию, а также спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов, что сопровождается увеличением времени кровотоечения. Происходит это в результате активации гуанилатциклазы тромбоцитов и увеличения содержания в них цГМФ.

Не менее важным свойством NO является его цитопротективное действие за счет увеличения активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, глута-

тионпероксидазы) и усиления экспрессии кодирующих их генов. В экспериментальных работах была показана способность NO снижать экспрессию ряда провоспалительных цитокинов и молекул межклеточной адгезии в клетках эндотелия и лейкоцитах. Предполагается, что одним из механизмов противовоспалительной активности NO является его способность влиять на экспрессию ряда генов путем подавления работы нуклеарного фактора NF-κB. Снижая противовоспалительную активность клеток эндотелия и лейкоцитов, NO замедляет процессы хемотаксиса и клеточной адгезии.

Для оптимизации эффекта ингаляционного NO предпринимаются попытки продлить короткий период его полужизни и изменить неизбирательную химическую реактивность путем создания более стабильной формы NO или донаторов NO, которые спонтанно высвобождали бы определенное количество NO при экспозиции в условиях физиологического уровня pH [9]. В эндогенных условиях NO образуется не только из субстрата L-аргинина, но и из нитритов (NO<sup>2-</sup>) по независимому от NOS механизму. Ранее считалось, что нитриты – это относительно стабильный, не обладающий биологической активностью конечный продукт метаболизма NO. Однако в результате экспериментальных работ выяснилось, что нитриты превращаются вновь в NO благодаря ферментному и регулируемому ферментному механизмам, особенно в условиях гипоксии. Исследование ферментов, обладающих способностью осуществлять трансформацию нитритов в биологически активный NO, т.е. нитритредуктазной активностью, позволит выявить новые механизмы образования NO и обозначить нитриты как своеобразный циркулирующий резерв эндогенного NO. Ежедневные ингаляции с помощью небулайзера нитритов (диэтилентриамин; DEA-NO) оказались эффективными при назначении экспериментальным животным с ЛАГ. В экспериментальной работе применение донатора NO глицерил тринитрата ингаляционно приводило к снижению ДЛАСр [9].

Вторичный мессенджер NO, цГМФ является важнейшим медиатором в условиях адекватной перфузии в хорошо вентилируемых зонах легких. При ЛАГ обнаруживается сниженный уровень цГМФ в легочных сосудах за счет снижения активации растворимой гуанилатциклазы – фермента, который способствует образованию цГМФ в ответ на NO и натрийуретические пептиды или повышенной деградации цГМФ, осуществляемой при помощи ФДЭ [9, 10]. ФДЭ – это семейство ферментов, регулирующих внутриклеточное содержание циклического аденозинмонофосфата и/или цГМФ путем их специфического расщепления. ФДЭ распределены в разных тканях и органах. В легких представлена преимущественно ФДЭ-5. В сосудах легких ФДЭ-5 вызывает селективную инактивацию цГМФ, предотвращая снижение содержания эндогенного NO. Механизм действия ИФДЭ-5 связан с нарушением деградации цГМФ вследствие ингибирования ФДЭ-5. ИФДЭ-5 обладают вазодилатирующими свойствами, уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток, стимулируют апоптоз [1].

Создание ИФДЭ-5, безусловно, стало важнейшим достижением в терапии ЛАГ. К настоящему времени накоплено большое количество экспериментальных и клинических данных, указывающих на эффективность этого класса лекарственных препаратов, однако их влияние на динамику ДЛАСр достаточно невелико (примерно -5 мм рт. ст.). У ряда больных в результате 12-месячного лечения ИФДЭ-5 не отмечалось существенного улучшения по

сравнению с группой плацебо. У больных ЛАГ на фоне терапии отмечается дозозависимое снижение системного артериального давления, что ограничивает возможности титрации дозы ИФДЭ-5. До настоящего времени не появилось убедительных данных о том, что новые препараты из класса ИФДЭ-5 имеют большую по сравнению с силденафилом эффективность. Следовательно, у больных, не достигших существенного эффекта при применении силденафила, маловероятно улучшение при замене на другой препарат этого класса. В то же время на зависимый от цГМФ сигнальный путь возможно воздействовать, используя другие мишени, что может значительно улучшить результаты лечения.

Для применения цитопротективных свойств цГМФ, исключая потенциально негативные цГМФ-независимые эффекты NO, созданы прямые агонисты гуанилатциклазы. Растворимая гуанилатциклаза оказалась крайне привлекательной мишенью при ЛАГ, поскольку регуляция ее экспрессии и активации направлена на компенсацию сниженной биодоступности NO [10]. Создано два разных класса агонистов гуанилатциклазы. Первый из них представлен стимуляторами гуанилатциклазы или гемзависимыми активаторами (BAY 41-2272, BAY 41-8543, BAY 63-2521, риоцигуат), которые стимулируют нативный комплекс Fe<sup>2+</sup>-гуанилатциклаза в синергизме с NO [11]. Второй класс – это активаторы гуанилатциклазы или гемнезависимые активаторы (BAY 58-2667, цинацигуат; HMR-1766, атацигуат). Они активируют Fe<sup>3+</sup> или гем-свободную форму фермента, что обеспечивает дополнительный по отношению к NO эффект [10, 12]. Каждый из указанных классов лекарственных препаратов продемонстрировал позитивные эффекты на экспериментальных моделях ЛАГ.

Риоцигуат – первый представитель нового класса лекарственных препаратов-стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Он способствует повышению биосинтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ подобно NO и путем повышения чувствительности фермента в условиях низких концентраций эндогенного NO [10, 12]. Наличие двойного действия за счет синергизма с эндогенным NO и NO-независимой стимуляции гуанилатциклазы является залогом более выраженного эффекта риоцигуата по сравнению с ИФДЭ-5. Действие последних зависит непосредственно от исходной экспрессии NO, которая при ЛАГ значительно угнетена.

В пилотных экспериментальных работах на мышах было показано, что риоцигуат ослабляет вазоконстрикцию легочных сосудов при вызванной гипоксией ЛГ, причем этот эффект является дозозависимым. Регресс ЛАГ показан на монокроталиновой модели у крыс [13].

Риоцигуат, мощный стимулятор рГЦ, обладает улучшенным фармакокинетическим профилем и позитивными эффектами на легочную гемодинамику и переносимость физических нагрузок у больных ЛАГ [11, 14, 15]. У пациентов с ЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ; n=19) риоцигуат назначался для оценки его влияния на показатели гемодинамики при остром назначении. Препарат характеризовался быстрым наступлением эффекта, хорошим профилем безопасности и переносимости при назначении до 2,5 мг 3 раза в сутки, воздействовал благоприятно дозозависимо на все ключевые параметры (ДЛАСр, давление в правом предсердии, сердечный выброс, ЛСС и давление заклинивания в легочной артерии). По выраженности вазодилатирующего эффекта риоцигуат не уступал NO и не оказывал неблагоприятного действия на газообмен [11].

**Таблица 1. Риоцигуат улучшает дистанцию в тесте 6МХ у больных ЛАГ и ХТЭЛГ**

Группы больных	Исходная Д6МХ (95% ДИ), м	Прирост Д6МХ к 12-й неделе (95% ДИ), м
Все больные (n=72)	-359,0 (300,0–420,0)	Медиана +55 (20,0–107,0)***
Больные с ХТЭЛГ (n=41)	390,0 (330,0–441,0)	++55 (17,0–105,0)***
Больные с ЛАГ (n=31)	337,0 (215,0–406,0)	+57,0 (-25,0–117,0)***

\*\*\*p<0,0001

В многоцентровом открытом неконтролируемом исследовании II фазы риоцигуат назначался больным ЛАГ и ХТЭЛГ [14, 15]. Динамика результатов теста 6-минутной ходьбы (ДБМХ) показана в табл. 1.

При назначении в течение 12 нед риоцигуат улучшал переносимость физических нагрузок, ДБМХ и гемодинамические параметры [14]. Лечение характеризовалось хорошей переносимостью при назначении препарата в дозах максимально до 2,5 мг 3 раза в сутки.

Позитивные результаты II фазы клинических исследований с риоцигуатом явились предпосылкой для изучения препарата в III фазе исследований для оценки клинической эффективности при ЛАГ и ХТЭЛГ. Программа исследований при ЛАГ включала два исследования:

- PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension sGC-Stimulator Trial) – многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы с участием больных ЛАГ без предшествующей ЛАГ-специфической терапии или ранее принимавших АРЭ или простаноиды, за исключением внутривенных форм.
- PATENT-2 – длительное открытое клиническое исследование для изучения безопасности продолжительной терапии риоцигуатом и стабильности эффекта.

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PATENT-1 принимали участие 124 центра в 30 странах Европы, Южной и Северной Америки, Азии и Австралии [16]. Первичной конечной точкой в исследовании PATENT-1 явилась ДБМХ, достигнутая к 12-й неделе лечения. Вторичными конечными точками были динамика к 12-й неделе ЛСС, ФК (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ), NT-proBNP, индекса одышки по Боргу, изменение качества жизни (Европейский опросник EuroQoL и опросник the Living with Pulmonary Hypertension, адаптированный вариант Миннесотского опросника при сердечной недостаточности), время до развития клинического ухудшения и безопасность терапии. Пациенты, завершившие участие в исследовании PATENT-1, могли быть включены в долгосрочное исследование PATENT-2.

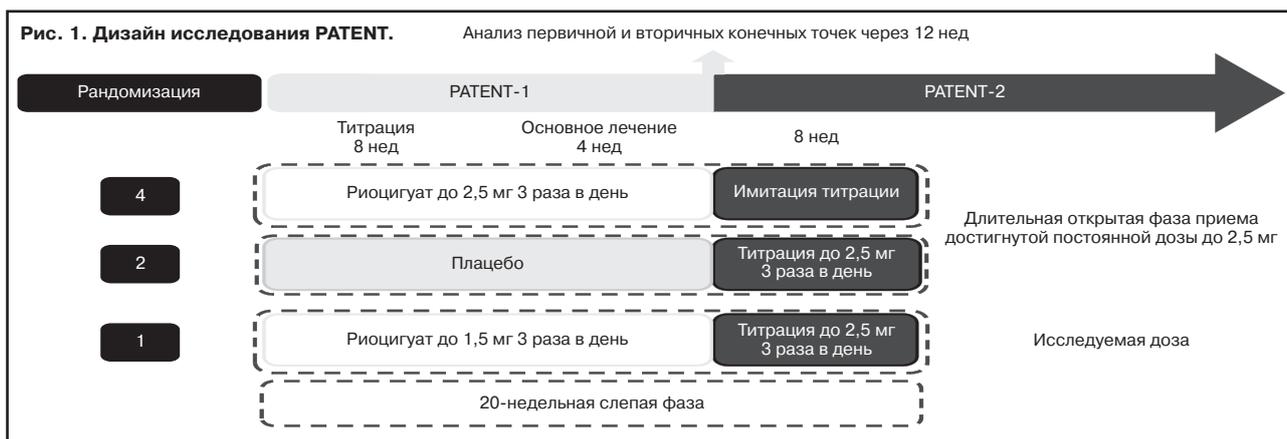
Критериями включения в исследование PATENT были возраст больных от 18 до 80 лет, наличие ЛАГ (1-я группа по классификации ВОЗ):

- идиопатической;
- семейной;
- ассоциированной:
  - а) с врожденными пороками сердца (при условии хирургической коррекции);
  - б) с системными заболеваниями соединительной ткани;
  - в) с портальной гипертензией при циррозе печени;
  - г) с приемом лекарственных препаратов и токсинов.

Исходный уровень ДБМХ должен был составлять 150–450 м, ЛСС > 300 дин·с·см<sup>-5</sup>, ДЛАСр > 25 мм рт. ст. При этом пациенты или не получали ЛАГ-специфическую терапию, или постоянно, на протяжении не более 3 мес до начала исследования, принимали АРЭ или простаноиды перорально, ингаляционно или подкожно. Больные, включенные в исследование, могли продолжать предшествующую терапию оральными антикоагулянтами, диуретиками в стабильных дозах, а также оксигенотерапию.

Всего в исследование были включены 462 пациента с ЛАГ. Рандомизация больных осуществлялась в соответствии с дизайном, представленным на рис. 1.

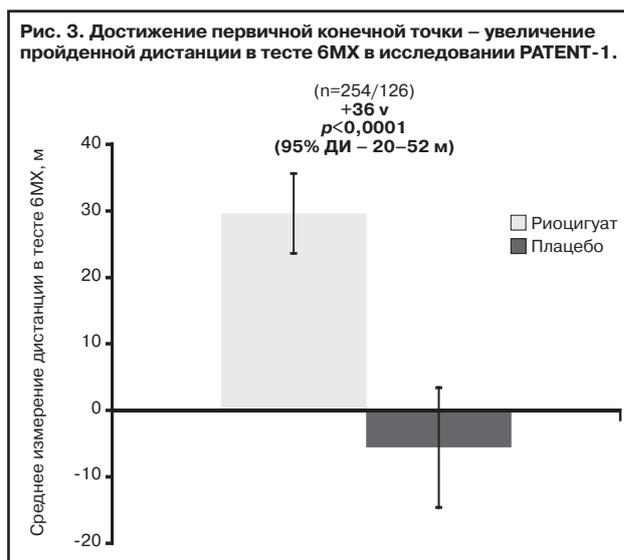
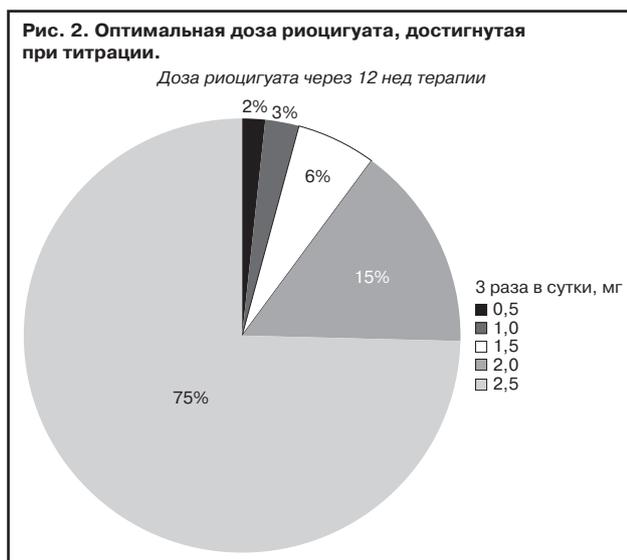
443 больных с симптомами ЛАГ были рандомизированы в соотношении 2:4:1 для получения плацебо, риоцигуата в разовой дозе до 2,5 мг (с титрованием дозы в зависимости от переносимости до 2,5 мг 3 раза в день) или до 1,5 мг (с титрованием дозы в зависимости от переносимости до 1,5 мг 3 раза в день). Лечение риоцигуатом начиналось в дозе 1 мг 3 раза в сутки. Титрация дозы осуществлялась под контролем системного давления и появления признаков гипотонии от 0,5 до 2,5 мг 3 раза в сутки. Доза, достигнутая к 8-й неделе лечения, расценивалась как оптимальная для пациента и не увеличивалась на протяжении последующих 4 нед. В группе с максимальной разовой дозой 1,5 мг титрация начиналась с разовой дозы 1 мг и осуществлялась на протяжении 2 нед с увеличением до 1,5 мг. Эта группа исследовалась специально с целью оценки эффективности и переносимости низких доз риоцигуата. Визиты наблюдения проводились через 2, 4, 6 и 8 нед от начала лечения для осуществления титрации и через 12 нед – к моменту завершения титрации и достижения стабильной дозы риоцигуата. На каждом визите оценивался клинический статус больных, проводился забор крови для лабораторных тестов.



**Таблица 2. Характеристика пациентов в исследовании PATENT**

Характеристики	Риоцигуат	Плацебо
Возраст, лет	51	51
Пол: женщины, %	80	78
ЛСС, дин·с·см <sup>-5</sup>	791	834
ДЛАСр, мм рт. ст.	46,9	48,9
ДБМХ, м	361	368
I, II, III, IV ФК, %	2/43/55/<1	3/48/46/2*

\*Данные ФК у 1 пациента отсутствовали.



**Таблица 3. Улучшение параметров легочной гемодинамики и снижение уровня NT-proBNP у больных на фоне терапии риоцигуатом**

Параметры	Риоцигуат		Плацебо		Плацебо-корректированное значение среднего квадратичного отклонения	Риоцигуат по сравнению с плацебо, p
	Исходно	Среднее значение изменения по сравнению с исходным	Исходно	Среднее значение изменения по сравнению с исходным		
ЛСС, дин·с/см <sup>5</sup>	791	-223 (-28%)	834	-9 (-1%)	-226	<0,0001
ДЛАСр, мм рт. ст.	47,1	-3,9 (-8%)	48,9	-0,5 (-1%)	-3,8	<0,0002
Сердечный индекс, л/мин/м <sup>2</sup>	2,52	+0,54 (+21%)	2,49	-0,02 (-1%)	+0,56	<0,0001
NT-proBNP, нг/л	1027	-198 (-19%)	1228	+232 (+19%)	-432	<0,0001

**Таблица 4. Риоцигуат достоверно уменьшал частоту случаев клинического ухудшения у больных ЛАГ**

	Риоцигуат (n=254)		Плацебо (n=126)	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов с клиническим ухудшением*	3	1,2	8	6,3
Госпитализация вследствие ЛГ	1	0,4	4	3,2
Начало нового лечения ЛГ	1	0,4	5	4,0
Снижение дистанции теста 6МХ вследствие ЛГ	1	0,4	2	1,6
Персистенция ухудшения ФК вследствие ЛГ	0		1	0,8
Смерть	2	0,8	3	2,4

\*p=0,0046

Для больных, исключенных из исследования по любой причине, проводился финальный визит для оценки эффективности лечения и дополнительный визит через 30 дней для оценки безопасности после приема последней дозы препарата исследования.

Рандомизированы были 443 больных ЛАГ, характеристики которых представлены в табл. 2.

В популяции больных основную долю составили пациенты с ИЛГ (61%), 25% пациентов имели ЛАГ вследствие системных заболеваний соединительной ткани, 8% – на фоне врожденных пороков сердца, на долю других форм ЛАГ приходилось 6%. 50% больных на момент включения в исследование не получали ЛАГ-специфическую терапию, 44% ранее принимали АРЭ, 6% – простаноиды, за исключением внутривенных форм.

В результате титрации дозы риоцигуата в группе с максимальной разовой дозой 2,5 мг у большинства больных (75%) удалось достигнуть максимальной дозировки 2,5 мг 3 раза в сутки (рис. 2). 15% продолжали прием риоцигуата

2 мг 3 раза в сутки, 6% – 1,5 мг, 3% – 1 мг, 2% – 0,5 мг 3 раза в сутки. Доза препарата была снижена у 31 (12%) пациента по сравнению с 11 (9%) больными в группе плацебо.

В группе риоцигуата с максимальной разовой дозой 1,5 мг 96% больных продолжали прием 1,5 мг 3 раза в сутки к 12-й неделе лечения. При анализе первичной конечной точки к 12-й неделе лечения риоцигуатом ДбМХ увеличилась в среднем на 30 м в группе больных, получавших максимальную разовую дозу 2,5 мг, и уменьшилась в среднем на 6 м в группе плацебо (разница между группами – 36 м, 95% доверительный интервал – ДИ 20–52 м;  $p < 0,001$ ); рис. 3.

Риоцигуат улучшал ДбМХ как у пациентов, ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию (+38 м), так и у принимавших АРЭ или простаноиды (+34 м). Причем у пациентов, принимавших АРЭ (n=113/54), разница между группами риоцигуата и плацебо составила 24 м. Присоединение риоцигуата к простаноидам (n=20/7) обеспечило прирост ДбМХ по сравнению с плацебо на 106 м.

В группах риоцигуата по сравнению с плацебо отмечалось уменьшение ЛСС и ДЛАСр ( $p < 0,0001$ ), повышение сердечного индекса ( $p < 0,0001$ ), снижение уровня NT-proBNP ( $p < 0,0001$ ); табл. 3.

У больных, получавших риоцигуат, улучшались показатели ФК ( $p = 0,003$ ) и индекса по Боргу ( $p = 0,002$ ), качество жизни ( $p = 0,002$ , оценка по опроснику LPH), увеличивалось время до развития клинического ухудшения ( $p = 0,005$ ); табл. 4.

Терапия риоцигуатом отличалась хорошей переносимостью. Наиболее частыми побочными эффектами риоцигуата (2,5 мг) по сравнению с плацебо были головная боль (27% против 20%), диспепсия (19% против 8%), периферические отеки (17% против 11%), тошнота (16% против 13%), головокружение (16% против 12%), диарея (14% против 10%), назофарингиты (10% против 11%), одышка (6% против 11%), кашель (5% против 10%) и рвота (10% против 9%) [16].

В исследовании PATENT-1 терапия риоцигуатом не вызвала существенных лабораторных отклонений и удлинения QT-интервала по данным электрокардиографии. По предварительным данным исследования PATENT-2, на протяжении периода наблюдения до 12 мес у больных сохранялось улучшение переносимости физической нагрузки.

Таким образом, риоцигуат доказал способность значительно улучшать переносимость физических нагрузок у больных ЛАГ. К 12-й неделе лечения риоцигуатом улучшение ДбМХ составило 36 м по сравнению с группой плацебо. Эти результаты соответствуют наблюдаемым ранее в других клинических исследованиях [1]. Хотя появляются данные, что ДбМХ не может рассматриваться в качестве суррогата при оценке клинических событий, она все же остается наиболее часто применяемой в большинстве рандомизированных клинических исследований, является важнейшим независимым предиктором фатального исхода, коррелирует с динамикой показателей гемодинамики и функционального статуса, выживаемости больных [1, 3]. Риоцигуат оказывал достоверное влияние на целый ряд вторичных конечных точек: гемодинамические параметры, ФК и время до развития клинического ухудшения. Важно отметить, что достигнутое улучшение функциональных возможностей больных сохранялось при дальнейшем открытом наблюдении.

В исследовании PATENT-1 половина больных получали специфическую ЛАГ-терапию до включения в исследование. При этом эффективность терапии риоцигуатом не зависела от этого. В отличие от исследования PHIRST (Pulmonary arterial Hypertension and Response to Tadalafil), в котором также допускалось предшествующее лечение АРЭ, добавление тадалафила не приводило к достоверному улучшению ДбМХ [1]. Присоединение риоцигуата в исследовании PATENT-1 способствовало улучшению толерантности к физическим нагрузкам как у больных без предшествующей ЛАГ-специфической терапии, так и у ранее получавших АРЭ или про-станоиды [16].

Важно отметить, что в октябре 2013 г. препарат риоцигуат (Adempas) был одобрен Администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) для лечения больных хронической тромбоэмболической ЛГ (резидуальная/персистирующая после

эндартерэктомии и неоперабельные формы) с целью улучшения переносимости физических нагрузок и функционального класса по классификации ВОЗ. Внедрение в клиническую практику нового перспективного препарата из класса стимуляторов гуанилатциклазы риоцигуата открывает новые возможности лекарственной терапии у больных ЛАГ.

Наряду с результатами исследования PATENT-1 были получены данные исследования CHEST-1 (the Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase – Stimulator Trial 1), свидетельствующие, что риоцигуат является первым лекарственным препаратом, доказавшим свою эффективность как при ЛАГ, так и при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии [17].

#### Литература

- Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J* 2009; 30 (20): 2493–537.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexia-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156–63.
- Российские рекомендации «Диагностика и лечение легочной гипертензии». Кардиоваск. терапия и профилактика. 2007; с. 503–22.
- Rubin LJ. Therapy of pulmonary hypertension: the evolution from vasodilators to antiproliferative agents. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1308–9.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–9.
- Galie N, Manes A, Negro L et al. A meta-analysis of randomized controlled trials pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394–403.
- Crossubite P, Sun Z. Nitric oxide, oxidative stress and inflammation in pulmonary arterial hypertension. *J Hypertens* 2010; 28: 201–12.
- Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214–21.
- Zuckerbraun BS, George P, Gladwin MT et al. Nitrite in pulmonary arterial hypertension: therapeutic avenues in the setting of dysregulated arginine/nitric oxide synthase signalling. *Cardiovasc Res* 2011; 89: 542–52.
- Schermler RT, Stasch JP, Pullamsetti SS et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: 881–91.
- Grimminger F, Weimann G, Frey R et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 785–92.
- Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *Chem Med Chem* 2009; 4: 853–65.
- Eugenov OV, Kobane DS, Bloch KD et al. Inhaled agonists of soluble guanylate cyclase induce selective pulmonary vasodilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1138–45.
- Gbofrani HA, Voswinckel R, Gall H et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol* 2010; 6: 155–66.
- Gbofrani HA, Hoeper MM, Halank M et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 2010; 36: 792–9.
- Gbofrani HA, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–40.
- Gbofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–29.

— \* —

# Лерканидипин – антагонист кальция III поколения: обзор эффективности в терапии артериальной гипертензии

В.С.Задонченко<sup>1</sup>, Г.Г.Шехян<sup>1</sup>, А.А.Ялымов<sup>1</sup>, С.И.Варенцов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России;

<sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница №11 Департамента здравоохранения г. Москвы

## Резюме

В статье представлены данные клинических исследований, в которых изучались эффективность и безопасность современного антагониста кальция (АК) III поколения лерканидипина. Результаты исследований демонстрируют, что лечение лерканидипином приводит к выраженному снижению систолического и диастолического артериального давления без существенного влияния на частоту сердечных сокращений. Уникальные фармакокинетические особенности препарата обеспечивают его эффективность и высокий профиль безопасности, хорошую переносимость, удобство приема и высокую приверженность лечению данным АК у пациентов с артериальной гипертензией. Дополнительные свойства лерканидипина позволяют рекомендовать применение данного АК при сочетанной патологии.

**Ключевые слова:** лерканидипин, леркамен, дигидропиридины, антагонисты кальция III поколения, рандомизированные клинические исследования, артериальная гипертензия.

## Lercanidipine as a calcium antagonist of the third generation: a review of effectiveness in the hypertension treatment

V.S.Zadonchenko, G.G.Shekhyan, A.A.Yalymov, S.I.Varentsov

## Summary

The data from clinical trials that have examined the efficacy and safety of modern third generation calcium antagonist-lercanidipine is presented herein. Results of the following studies demonstrate that treatment with lercanidipine leads to a marked reduction in systolic and diastolic blood pressure without a significant impact on heart rate. Unique pharmacokinetic characteristics of the drug provide its high efficacy and safety, tolerability, convenience, acceptance and high adherence of the said CA in AH patients. Additional lercanidipine properties allow us to recommend the use of this CA in associated pathology cases.

**Key words:** lercanidipine, lercamen, dihydropyridines calcium antagonists of the third generation, randomized clinical trials, hypertension.

## Сведения об авторах

Задонченко Владимир Семенович – д-р. мед. наук, проф. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, засл. деят. науки Российской Федерации

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова

Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Варенцов Сергей Игоревич – зав. блоком кардиореанимации, врач-кардиолог высшей квалификации, категории ГБУЗ ГКБ №11 ДЗМ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в силу большой распространенности и огромной значимости в прогностическом плане привлекают большое внимание врачей разных специальностей. К числу наиболее часто встречающихся ССЗ относятся артериальная гипертензия (АГ) и различные формы ишемической болезни сердца.

Повышенное артериальное давление (АД) – значимый фактор риска развития ССЗ. У лиц в возрасте от 40 до 70 лет риск развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта или болезни почек удваивается при повышении систолического/диастолического АД (САД/ДАД) на каждые 10/20 мм рт. ст. Однако несмотря на это, АД адекватно контролируется менее чем у 30% пациентов. Согласно данным клинических исследований ALLHAT, CAPAGES, COHORT, ELSA, PRAISE, PREVENT, TOMHS, VALUE антагонисты кальция (АК) особенно эффективны в лечении АГ [1–3].

АК – большая группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо ингибировать ток кальция через так называемые медленные кальциевые каналы. Эти препараты используются в кардиологии с 1960-х годов и к настоящему времени приобрели столь широкую популярность, что в большинстве развитых стран занимают одно из первых мест по частоте назначения среди препаратов, используемых для лечения ССЗ. Это обусловлено, с одной стороны, высокой клинической эффективностью АК, с другой – относительно небольшим количеством противопоказаний к их назначению и сравнительно небольшим числом вызываемых ими побочных эффектов.

Среди АК особое место занимает лерканидипин («Леркамен», компания «Берлин-Хеми/А.Менарини»), высоколипофильный дигидропиридиновый антагонист кальциевых каналов III поколения, обладающий наиболее продолжительным действием как антигипертензив-

ным, так и антиишемическим и успешно прошедший всестороннее изучение во многих клинических исследованиях [1, 4].

Лерканидипин конкурентно связывается с дигидропиридиновыми локусами кальциевых каналов L-типа в гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах сосудов, ингибируя трансмембранный ток ионов кальция, приводя к расслаблению гладкой мускулатуры. Как и у других дигидропиридинов, используемых в виде рацемической смеси, антигипертензивная активность лерканидипина главным образом объясняется наличием таковой у S-энантиомера, аффинность которого к кальциевым каналам L-типа в 100–200 раз выше, чем у R-энантиомера.

Благодаря высокой липофильности лерканидипин хорошо растворяется в мембранных структурах и способен накапливаться внутри гидрофобного компартмента двойного фосфолипидного слоя клеточных мембран. Как было показано в экспериментальных моделях на собаках, антигипертензивный эффект лерканидипина является следствием периферической вазодилатации и снижения общего периферического сопротивления сосудов. Лерканидипин медленно проникает в липидный слой клеточных мембран, где накапливается в высоких концентрациях, взаимодействуя с кальциевыми каналами. Этим объясняется постепенное начало его антигипертензивного действия. Содержание лерканидипина в клеточных мембранах в 10–15 раз выше, чем у амлодипина. Несмотря на относительно короткий период полужизни в плазме крови (2–5 ч), у лерканидипина длительное антигипертензивное действие, что обусловлено медленным его вымыванием из липидного бислоя.

Данные исследований in vitro свидетельствуют, что лерканидипин в отличие от других дигидропиридиновых АК характеризуется более высокой селективностью по отношению к гладкой мускулатуре сосудов, которая

преобладает над сродством к другим типам гладкой мускулатуры. Релаксирующая активность лерканидипина по отношению к гладкой мускулатуре аорты крыс была в 177 раз выше, чем к таковой в мочевом пузыре, и в 8,5 раза выше, чем в кишечнике животных (для сравнения: нитрендипин имеет одинаковую активность в отношении трех разных типов тестируемых тканей). При этом соотношение концентрации, необходимой для ингибирования сократимости на 50%, в кардиальной/сосудистой ткани было выше у лерканидипина (730:1), чем у лацидипина (193:1), амлодипина (95:1), фелодипина (6:1) и нитрендипина (3:1). Кроме того, в отличие от других АК, лерканидипин оказывает очень незначительное отрицательное инотропное действие. В опытах с изолированным сердцем показано, что его отрицательное инотропное действие в 857 раз менее выражено, чем у фелодипина, и в 667 раз слабее по сравнению с нитрендипином [4].

Благодаря высокой вазоселективности и минимальному кардиодепрессивному действию лерканидипин можно считать одним из самых хорошо переносимых из доступных АК для лечения АГ или стенокардии у больных с систолической дисфункцией левого желудочка.

### Классификация АК

Исходя из химической структуры, обычно АК подразделяют на следующие группы:

- 1) фенилалкиламины (верапамил, галлопамил и др.);
- 2) дигидропиридины (нифедипин, нитрендипин, амлодипин, лацидипин, фелодипин, никардипин, исрадицин, лерканидипин и др.);
- 3) бензотиазепины (дилтиазем, клентиазем и др.);
- 4) дифенилпиперазины (циннаризин, флунаризин);
- 5) диариламинопропиламины (бепридил) [4].

Наиболее широко используется классификация АК, предложенная T.Toyu-Oka и W.Nayler [4] (см. таблицу).

### Эффективность лерканидипина в терапии АГ

Основной областью клинического применения лерканидипина, как и других АК, является длительное лечение АГ. При лечении этого заболевания важное клиническое значение имеют такие плейотропные эффекты, как антиишемический, вазопротективный, ренопротективный и антиатерогенный [1, 5–7].

Лерканидипин обладает высокой антигипертензивной эффективностью, связанной с его выраженным сосудорасширяющим действием. В дозе 10–20 мг/сут он вызывает значительное и равномерное снижение АД за счет уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления, при этом частота сердечных сокращений и ударный объем практически не изменяются. Отсутствие клинически значимого кардиодепрессивного действия отличает лерканидипин от верапамила и дилтиазема, применение которых нежелательно при фракции выброса левого желудочка менее 40%, а отсутствие рефлекторной тахикардии – от нифедипина, исрадицина, никардипина, нитрендипина и фелодипина. Для лерканидипина, как и для других АК III поколения, характерно постепенное проявление антигипертензивного действия. Максимальный антигипертензивный эффект препарата обнаруживается через 2–4 нед терапии, поэтому начальную дозу лерканидипина (10 мг/сут) не следует удваивать ранее чем через 2 нед после начала терапии [4, 5, 8–11].

После 4 нед терапии в дозе 10–20 мг/сут лерканидипин снижает САД в среднем на 10–20 мм рт. ст. и ДАД – на 10–25 мм рт. ст. В длительных исследованиях лерканидипин вызывал значительное снижение ДАД у 50–86% больных или его нормализацию более чем у 30–63% больных АГ 1–2-й степени [1, 5, 7].

В исследовании ELYPSE (n=9059) у пациентов с АГ 1–3-й степени на фоне приема лерканидипина в дозе 10–20 мг/сут в течение 12 нед было продемонстрирова-

## Классификация АК (по Т.Тою-Ока, W.Nayler, 1996)

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa	IIb	
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	–	–
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	–	–
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Нитрендипин Исрадипин Никардипин Нимодипин Нисолдипин	Лерканидипин Амлодипин Лацидипин

но снижение САД на 19 мм рт. ст. и ДАД – на 13 мм рт. ст. по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,001$  как для САД, так и ДАД). После 4 и 12 нед лечения в исследовании ELYPSE, соответственно, 50 и 64% пациентов ответили на терапию, при этом у 32% к моменту завершения лечения отмечалась нормализация уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.). У пациентов с сахарным диабетом типа 2 и АГ 1–2-й степени, получавших лерканидипин в дозе 10 и 20 мг/сут, к 4-й неделе лечения нормализация АД отмечалась у 55 и 50% пациентов в каждой группе. В подгруппе больных СД типа 2 ( $n=1269$ ) у 16,4% пациентов адекватный контроль АД был достигнут после 3 мес терапии лерканидипином в дозе 10 мг/сут.

В исследовании ZANYCAL ( $n=1208$ ) пациенты с эссенциальной АГ получали лерканидипин (дозировка не сообщается) в течение 6 мес в комбинации с эналаприлом в дозе 20 мг/сут. Последний назначали дополнительно при отсутствии адекватного контроля АД спустя 1 мес лечения (38% пациентов). В целом в группе средние значения САД и ДАД снизились на 25 и 13 мм рт. ст. после 6 мес терапии, при этом число пациентов, достигших контроля АД, было выше у больных, получавших монотерапию лерканидипином, по сравнению с теми, кто получал комбинированную терапию: 72% vs 61% (контроль АД не указан и о достоверности различий не сообщается).

В исследовании LEAD, в котором было выявлено, что у 250 пациентов с АГ 1–2-й степени АК фелодипин, нифедипин GITS и лерканидипин оказывают эквивалентное антигипертензивное действие, однако наименьшее число побочных эффектов, в том числе отеков голени, регистрировалось при приеме лерканидипина [12].

В исследовании ELLE была продемонстрирована высокая безопасность лерканидипина в сравнении с нифедипином GITS и лацидипином у 324 больных старше 65 лет, страдающих АГ. Было показано, что лерканидипин не уступает по антигипертензивному действию нифедипину GITS и превосходит лацидипин, являясь при этом наиболее хорошо переносимым препаратом среди дигидропиридиновых антагонистов кальция. При лечении лерканидипином было зарегистрировано наименьшее число побочных эффектов, в том числе отеков ног [2].

В клинических исследованиях, продолжавшихся от 8 нед до 24 мес, было установлено, что у пожилых пациентов (в возрасте старше 60 лет) с АГ 1–2-й степени или изолированной систолической АГ при приеме лерканидипина в дозе 5–30 мг/сут АД снижается без какого-либо влияния на частоту сердечных сокращений. Снижение средних значений АД при приеме лерканидипина было более выраженным, чем при плацебо, и сопоставимым с таковым при использовании амлодипина в дозе 5–10 мг/сут, нифедипина GITS в дозе 30–60 мг/сут и лацидипина в дозе 2–4 мг/сут после 24–26 нед терапии [2, 7, 8].

Эффективность терапии лерканидипином была также подтверждена в ходе двух несравнительных исследований, каждое из которых включало около 300 пациентов пожилого возраста с АГ 1–2-й степени. После 2 и 6 мес лечения лерканидипином средние значения САД и ДАД снизились на 26–28 и 13–14 мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,001$  по сравнению с исходными показателями). В более крупном исследовании COHORT ( $n=828$ ) число паци-

ентов, у которых нормализовалось АД после 6 мес терапии лерканидипином (51%, включая пациентов, остающихся на дозе 10 мг/сут, и тех, у кого дозу титровали до 20 мг/сут), было сопоставимым с таковым после терапии амлодипином в дозе 5–10 мг/сут (56%) или лацидипином в дозе 2–4 мг/сут (54%). Было показано, что прием лерканидипина в дозе 10–20 мг/сут приводит к снижению средних значений САД/ДАД на 20/10 мм рт. ст. после 4 нед лечения и на 30/14 мм рт. ст. после 6 мес терапии. Более того, антигипертензивный эффект лерканидипина сохраняется свыше 24 ч [3].

Эффективность лерканидипина у пациентов с выраженной АГ (ДАД > 110 мм рт. ст.) была оценена только в одном небольшом рандомизированном исследовании ( $n=50$ ), не являвшемся слепым, другие исследования включали пациентов данной категории, но в них не были представлены отдельные результаты по этой подгруппе больных. Прием лерканидипина в дозе 20–40 мг/сут приводил к достоверному снижению среднего ДАД примерно на 22 и 29 мм рт. ст. у пациентов с выраженной эссенциальной АГ после 30 и 60 дней терапии соответственно,  $p < 0,001$  для каждого периода (в настоящее время для использования одобрен только лерканидипин в дозах 10 и 20 мг/сут). Почти все пациенты, получавшие лерканидипин в дозе 20–40 мг/сут 1 раз в сутки (91%) или как разделенную дозу (96%), отвечали на терапию в течение 3 мес лечения (включая 52 и 68% тех, которые принимали лерканидипин в дозе 20 мг/сут) [10].

Лерканидипин в дозе 10–30 мг/сут эффективен в составе комбинированной терапии у пациентов с АГ, не отвечающих на лечение другими антигипертензивными средствами. При назначении в качестве вспомогательной терапии в течение 12 нед у 80 пациентов, не отвечавших на терапию атенололом в дозе 50–100 мг/сут, эналаприлом в дозе 10–20 мг/сут или гидрохлоротиазидом/амилодипидом 25–50/2,5–5 мг/сут, лерканидипин в дозе 10–30 мг/сут продемонстрировал такую же эффективность, как и нитрендипин в дозе 10–30 мг/сут. После 4 нед комбинированной терапии АД нормализовалось (ДАД ≤ 90 мм рт. ст.) у 76% пациентов, получавших лерканидипин в дозе 10 мг/сут, и у 65% больных, принимавших нитрендипин в дозе 10 мг/сут. Эти показатели повысились до 89 и 91% пациентов соответственно после 12 нед лечения (дозы титровали до 20 или 30 мг/сут у пациентов, не отвечавших на терапию после 4 или 8 нед). Во втором исследовании было показано, что прием лерканидипина в дозе 10 мг/сут приводит к достоверному снижению ДАД, измеренного в положении сидя, по сравнению с плацебо (8 мм рт. ст. vs 5,9 мм рт. ст.;  $p=0,025$ ) у 214 пациентов с недостаточным контролируемой АГ (ДАД, измеренное в положении сидя, – 95–114 мм рт. ст.) после 4 нед терапии гидрохлоротиазидом в дозе 25 мг/сут [2, 7–9, 12].

В двойном слепом исследовании M.Bargballo и соавт. показали, что у пожилых больных с изолированной систолической АГ лерканидипин в дозе 10–20 мг/сут снизил САД в среднем на 32,4 мм рт. ст. и ДАД – на 6,0 мм рт. ст. При назначении плацебо САД снизилось в среднем на 9,6 мм рт. ст., а ДАД практически не изменилось. Через 8 нед терапии различия между группами больных в средних уровнях САД и ДАД были достоверными ( $p < 0,001$  в каждом случае) [6].

Лерканидипин при приеме 1 раз в сутки обеспечивает значительное и равномерное снижение АД на протяжении 24 ч. Лерканидипин может считаться препаратом выбора для длительной терапии АГ у больных, которые не хотят или забывают принимать антигипертензивные препараты более 1 раза в сутки. Как известно, для объективной оценки длительности и равномерности антигипертензивного действия лекарственных препаратов в последние годы используют отношение остаточного (конечного) эффекта к наибольшему (пиковому) эффекту. Считается, что отношение остаточного эффекта к наибольшему (ОЭ/НЭ) для новых антигипертензивных препаратов должно быть не менее 50%. По мнению P.Meredith, в идеале величина отношения ОЭ/НЭ должна превышать 60%. Чем ближе величина отношения ОЭ/НЭ к 100%, тем равномернее антигипертензивное действие препарата в течение суток.

В плацебо-контролируемых исследованиях показано, что при назначении лерканидипина в дозах 10 и 20 мг/сут средние значения его отношения ОЭ/НЭ для ДАД колеблются от 60 до 82%, превышая в среднем около 80%.

При длительной терапии лерканидипином наибольшее снижение АД наблюдается через 5–7 ч после приема препарата внутрь. По антигипертензивной эффективности лерканидипин сравним с другими АК (амлодипин, нифедипин ретард, нитрендипин), а также с диуретиками (гидрохлоротиазид), β-адреноблокаторами (атенолол), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл и др.). В дозе 20 мг/сут лерканидипин по антигипертензивной эффективности сравним с 10 мг/сут амлодипина и 40 мг/сут нифедипина ретард. В дозе 10 мг/сут лерканидипин столь же эффективен, как и блокатор ангиотензиновых рецепторов кандесартан (16 мг/сут), и более эффективен, чем ирбесартан (150 мг/сут) [2, 7–11].

Таким образом, монотерапия лерканидипином в суточной дозе 10–20 мг эффективна у большинства больных мягкой и умеренной АГ; при АГ 3-й степени, а также при резистентной АГ иногда требуются более высокие дозы препарата: до 30–40 мг/сут.

### Заключение

Лерканидипин в суточной дозе 10–20 мг/сут позволяет обеспечить 24-часовой контроль АД у большинства больных АГ. Антигипертензивная эффективность лерканиди-

пина сопоставима с действием таких широко используемых препаратов, как амлодипин, нифедипин GITS, атенолол, гидрохлоротиазид, каптоприл, эналаприл. Препарат характеризуется хорошей переносимостью и не сопровождается активацией симпатoadреналовой системы. У пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца, принимающих лерканидипин, не наблюдаются рефлекторная тахикардия, повышение плазменных уровней норадреналина. Дополнительные свойства лерканидипина позволяют рекомендовать применение данного АК при сочетанной патологии.

### Литература

1. Bang L, Chapman T, Goa K. Lercanidipine – a review of its efficacy in management of hypertension. *Drugs* 2003; 22: 2449–72.
2. Cberubini A, Fabris F, Ferrari E et al. 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 Geriatr* 2003; 3: 203–12.
3. Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study. *Clin Cardiol* 2003; 26 (Suppl. 2): II 17–20.
4. Toyo-Oka T, Naylor WG. Third generation calcium entry blockers. *Blood Pressure* 1996; 5: 206–8.
5. Acanfora D, Trojano L, Gheorghiuade M et al. A randomized, double-blind comparison of 10 and 20 mg lercanidipine in patients with stable effort angina: effects on myocardial ischemia and heart rate variability. *Am J Ther* 2002; 9 (5): 444–53.
6. Barbacallo M, Sangiorgi GB. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12 (5): 375–9.
7. Borgbi C, Prandin MG, Dormi A et al. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability in dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients. *J Hypertension* 2000; 18 (Suppl. 2): S155–S156.
8. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16 (7): 596–9.
9. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in double-blind controlled study. *J Cardiovascul Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S26–S30.
10. Paterna S, Licata A, Arnone S et al. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment for severe essential hypertension. *J Cardiovascul Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S50–S53.
11. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison and in combination with atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine. *J Cardiovascul Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S31–S35.
12. Romito R, Pansini M, Perticone F et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: The Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. *J Clin Hypertens* 2003; 5 (4): 249–53.

— \* —

# Клинико-фармакологические аспекты применения метопролола

Г.С.Аникин<sup>1,2</sup>, И.М.Чернова<sup>3</sup>, В.Г.Винокуров<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России;

<sup>2</sup>ГБУЗ Городская поликлиника №210 Департамента здравоохранения города Москвы;

<sup>3</sup>ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

## Резюме

*β-Адреноблокатор метопролол на протяжении многих лет остается одним из часто назначаемых препаратов при лечении разнообразной сердечно-сосудистой патологии. В обзорной статье рассмотрены вопросы классификации β-адреноблокаторов, а также особенности фармакокинетики двух доступных на современном рынке лекарственных форм метопролола: метопролола тартрата (Вазокардин, Корвитол, Эгилон) и метопролола сукцината (Беталок ЗОК). Описана роль метопролола в терапии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности.*

**Ключевые слова:** β-адреноблокаторы, метопролол, Беталок ЗОК, артериальная гипертензия.

## Clinico-pharmacological aspects of metoprolol use

G.S.Anikin, I.M.Chernova, V.G.Vinokurov

## Summary

*Over the years β-blocker metoprolol is one of the commonly prescribed drugs for the treatment of various cardiovascular pathologies. The following review article discusses the classification of β-blockers, and pharmacokinetics of two metoprolol forms available on the market today: metoprolol tartrate (Vasocardin, Corvitol, Egilok) and metoprolol succinate (Betaloc ZOK). The role of metoprolol in the treatment of hypertension, coronary artery disease and heart failure is described here as well.*

**Key words:** β-blockers, metoprolol, Betaloc ZOK, arterial hypertension.

## Сведения об авторах

Аникин Георгий Станиславович – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии и протектики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, врач – клинический фармаколог ГБУЗ ГП №210 ДЗМ

Чернова Ирина Михайловна – врач – клинический фармаколог ФГБУ ГНИЦ ПМ

Винокуров Владимир Геннадьевич – канд. мед. наук, доц. каф. управления здравоохранением и лекарственного менеджмента ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, глав. врач ГБУЗ ГП №210 ДЗМ

За более чем сорокалетний период применения β-адреноблокаторы (БАБ) занимают лидирующие позиции в терапии как ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), так и артериальной гипертензии (АГ). Они рекомендованы к применению у взрослых пациентов, беременных, детей и подростков. Частота их назначения, по данным разных авторов, колеблется от 12 до 26,2% [1–3], причем чаще всего назначается метопролол (25–65%) [1, 3].

Эффект БАБ обусловлен обратимым блокированием β-адренергических рецепторов. Выделяют селективные и неселективные БАБ. Селективность их определяется избирательной блокадой β<sub>1</sub>-адренорецепторов, которые расположены в основном в сердце. Преимущество селективных БАБ заключается в меньшем влиянии на реакции, опосредованные β<sub>1</sub>-адренорецепторами, локализуемым в сосудах и тканях (например, тонус артерий и бронхов, секреция инсулина и др.). К таким препаратам относятся метопролол, бисопролол, бетаксол. К неселективным препаратам, обладающим сродством как к β<sub>1</sub>-, так и к β<sub>2</sub>-адренорецепторам, относятся пропранолол, надолол, тимолол.

Большое влияние на фармакокинетику БАБ оказывает степень их растворимости в липидах. Так, выделяют липофильные БАБ (метопролол, бетаксол, карведилол), гидрофильные БАБ (атенолол, соталол, надолол) и липогидрофильные (бисопролол, целипролол, пиндолол), которые растворимы как в липидах, так и в воде. Липофильные БАБ быстро всасываются и обладают высокой биодоступностью (более 80%), легко проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), метаболизируются в печени при участии цитохрома CYP-450 2D6, их пресистемный метаболизм достигает 85%. Биодоступность гидрофильных БАБ меньше (30–70%), они хуже проникают через ГЭБ, выводятся в виде конъюгатов или в неизменном виде. БАБ, обладающие липогидрофильными свойствами, имеют промежуточную характеристику по сравнению с липофильными и гидрофильными (см. таблицу) [4, 5].

В настоящее время БАБ имеют широкие показания к применению. Помимо ИБС, ХСН, АГ и аритмий, БАБ применяются в терапии гипертиреоза и других функциональных состояний, сопровождающихся тахикардией,

глаукомы, мигрени, эссенциального тремора, в составе комплексной терапии при циррозе печени (профилактика кровотечений) [5, 7].

При выборе БАБ, несомненно, следует предпочесть селективные препараты, не обладающие внутренней симпатомиметической активностью. Только так возможно обеспечить снижение числа нежелательных побочных эффектов, опосредованных блокадой β<sub>2</sub>-адренорецепторов: нарушения бронхиальной проходимости, синдрома Рейно, нарушения функции почек и поджелудочной железы.

Одним из наиболее исследованных препаратов среди БАБ является метопролол, который успешно применяется с 1975 г. Вследствие низкой растворимости в воде метопролол выпускается в виде солей. На рынке он доступен в виде двух солей: метопролола тартрата (Вазокардин, Корвитол, Эгилон и др.) и метопролола сукцината (Беталок ЗОК).

Однако при изучении фармакокинетических свойств метопролола тартрата в форме с замедленным высвобождением было выяснено, что при рекомендуемом однократном приеме почти вся доза высвобождается в течение 10 ч и, следовательно, не обеспечивается постоянная терапевтическая концентрация метопролола тартрата в плазме крови [8]. Тем не менее было показано, что однократный прием препарата обеспечивал более высокую приверженность больных лечению.

Для создания препарата Беталок ЗОК использовали не тартрат, а сукцинат метопролола. В сравнении с традиционной таблетированной или матричной формой метопролола тартрата метопролола сукцинат CR/XL (Беталок ЗОК) при однократном приеме характеризуется равномерной в течение суток концентрацией препарата в плазме крови, отсутствием периодов как высоких, так и низких концентраций.

Обладая высокой липофильностью, метопролол быстро и почти полностью (более 90%) всасывается в желудочно-кишечном тракте, связь с белками плазмы крови незначительна (около 10%), при этом легко проникает через ГЭБ. Около 80–100% метопролола подвергается метаболизму в печени при участии цитохрома CYP-450 2D6. Важно, что и метопролола тартрат, и метопролола сукцинат обладают высоким пресистемным метаболизмом – 65–80%. Биодо-

## Сравнительная характеристика некоторых БАБ

БАБ	ВСА	Липофильность	Периферические вазодилатирующие свойства	Возможность внутривенного введения	Биодоступность, %	$T_{1/2}$ , ч	Средняя суточная доза
<i>Неселективные БАБ (<math>\beta_1 + \beta_2</math>)</i>							
Надолол	0	Низкая			33	14–24	40–320 мг, 1 раз в день
Пиндолол	++	Высокая			90	3–4	10–40 мг, 2 раза в день
Пропранолол	0	Высокая		+	30 (дозозависимая биодоступность)	3,5–6	40–180 мг, 2 раза в день
Соталол	0	Низкая		+	90	12	
Тимолол	0	Высокая			50	4–5	5–40 мг, 2 раза в день
<i>Селективные БАБ (<math>\beta_1</math>)</i>							
Ацебутолол	+	Умеренная			50	3–4	200–800 мг, 1 или 2 раза в день
Атенолол	0	Низкая		+	50	6–9	25–100 мг, 1 раз в день
Бетаксоллол	0	Умеренная			90	14–22	5–20 мг, 1 раз в день
Бисопролол	0	Умеренная			80	9–12	2,5–10 мг, 1 раз в день
Целипролол	+	Умеренная	+		70	70	200–600 мг, 1 раз в день
Эсмолол	0	Низкая		+	0	10 мин	Только внутривенно
Метопролол	0	Высокая		+	50	3–4	50–100 мг, 1 или 2 раза в день
Небиволол	0		+		12–96	11–30	2,5–5 мг, 1 раз в день
<i>БАБ с <math>\alpha_1</math>-блокирующими свойствами</i>							
Карведилол*	0	Умеренная	+		25–35	6–10	3,125–50 мг, 2 раза в день
Лабеталол	+	Низкая	+		30	5	200–800 мг, 2 раза в день

**Примечание.** ВСА – внутренняя симпатомиметическая активность. \*В ряде исследований отмечался недостаточно явный  $\alpha_1$ -блокирующий эффект при применении карведилола [6].



ступность составляет около 50%. Однако системная биодоступность метопролола сукцината в лекарственной форме ЗОК составляет 30–40%. Это связано с более активным расщеплением метопролола печенью в условиях его медленного высвобождения из лекарственной формы. Связь с сывороточным альбумином незначительна, примерно 12% метопролола сукцината. Около 5% пероральной дозы препарата выводится с мочой в неизменном виде, остальная часть препарата выводится в виде метаболитов.

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) является важнейшей характеристикой любого препарата, так как именно этот показатель определяет кратность дозирования. У метопролола тартрата  $T_{1/2}$  составляет 3–4 ч, в связи с чем необходимо его двух- или трехкратное применение в общей суточной дозе 100–150 мг. В то же время метопролола сукцинат эффективен при назначении в дозировке 50–100 мг 1 раз в сутки, что отвечает современным требованиям к антигипертензивному препарату (см. рисунок). Прием пищи практически не влияет на биодоступность метопролола сукцината, в то время как прием метопролола тартрата во время еды повышает его биодоступность на 40%.

Уникальность формы ЗОК состоит в замедленном, а главное, контролируемом высвобождении метопролола сукцината. Контролируемому, поскольку скорость высвобождения регулируется самой таблеткой, в частности, уникальной мембраной микрокапсул, входящих в состав таблетки Бегалока ЗОК. Около 800 микрокапсул функционируют в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) как отдельные, диффузионные камеры [9, 10].

Стремление к достижению относительно стабильной в течение суток концентрации препарата в границах терапевтического интервала обусловлено рядом причин. Во-первых, более продолжительная или постоянная  $\beta_1$ -блокада предполагает продление благоприятных эффектов при назначении препарата в той же дозе. Во-вторых, стабильная в течение суток концентрация препарата позволяет принимать его однократно, что упрощает его при-

менение и увеличивает приверженность пациентов лечению. В-третьих, стабильная концентрация препарата в плазме в границах терапевтического интервала обеспечивает минимум побочных эффектов, выраженность которых, как известно, при применении  $\beta$ -адреноблокаторов (феномен потери селективности) находится в прямой зависимости от дозы, а правильнее сказать, от концентрации препарата в плазме крови [8, 10].

В настоящее время накоплен значительный опыт применения метопролола при различной сердечно-сосудистой патологии.

Метопролола сукцинат замедленного высвобождения обеспечивает стабильный контроль АД в течение 24 ч при приеме 1 раз в сутки, что продемонстрировано в ходе ряда клинических исследований.

В крупном многоцентровом исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives Study) с участием 3234 пациентов с АГ 1609 больных получали метопролол в средней суточной дозе 174 мг, 1625 больных получали тиазидные диуретики. Длительность наблюдения составила более 10 лет. При этом в группе метопролола риск новых сердечно-сосудистых событий был значительно ниже по сравнению с группой, получавшей диуретики (111 против 114 случаев,  $p=0,001$ ). Общая смертность оказалась существенно ниже в основной группе ( $p=0,02$ ). Терапия метопрололом сводила к минимуму отрицательное воздействие курения на сердечно-сосудистую систему у больных основной группы. В данной группе больных смертность от сердечно-сосудистых причин была статистически значимо ниже у тех, кто получал метопролол, по сравнению с принимавшими диуретики [13, 14].

Эффективность метопролола продемонстрирована и у пациентов с ИБС. С целью выяснения его роли во вторичной профилактике у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), G.Olsson и соавт. провели метаанализ пяти крупных исследований (всего в метаанализ включены 5474 пациента). Срок наблюдения составил от 3 мес до 3 лет. Пациенты получали либо метопролол, либо плацебо. В основную группу вошли 2753 пациента, в группу плацебо – 2721. При этом количество смертей в основной группе составило 62, в контрольной группе – 104. Результат оказался статистически значимым ( $p=0,002$ ). При этом зависимость смертности от возраста, пола и курения не выявлена. Положительный эффект метопролола во вторичной профилактике обусловлен как антиаритмическим, так и антиишемическим действием [15].

Положительный эффект продемонстрировал метопролол и в снижении интенсивности болей в острой фазе ИМ. Как сообщили M.Gardtman и соавт., интенсивность болей у пациентов с ИМ, которая оценивалась по визуальной-аналоговой шкале, при совместном назначении 5 мг морфина и 5 мг метопролола (вводился внутривенно) статистически значимо была ниже, чем при назначении 5 мг морфина и внутривенном введении плацебо ( $p=0,02$ ). В исследовании приняли участие 262 человека (134 – основной группы, 128 – контрольной) [16].

Метопролол – один из немногих БАБ, который доказал свою эффективность и при лечении ХСН. Необходимо иметь в виду, что в многочисленных исследованиях доказана эффективность метопролола сукцината с контролируемым высвобождением. Метопролола тартрат не принимал участия в подобных исследованиях и его эффективность в лечении ХСН не доказана.

Одним из исследований, подтверждающих эффективность метопролола сукцината в лечении пациентов с ХСН, было двойное слепое плацебо-контролируемое исследование MERIT-HF (Metoprolol CR/ZOK Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure). В исследование были включены пациенты с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 40%. Всего в исследование были включены 3991 пациент, 1926 из которых были госпитализированы по поводу ИМ. Конечными точками исследования являлись

смерть или госпитализация по поводу прогрессирования ХСН. Среднее значение ФВЛЖ составило 28%. Сопутствующая терапия включала применение диуретиков, ингибиторов АПФ и дигоксина. Период наблюдения составил 1 год. Путем рандомизации пациенты включались в группу метопролола сукцината CR/ZOK либо в группу плацебо. Начальная суточная доза метопролола сукцината CR/ZOK составила 12,5–25 мг. В течение 6 нед дозу препарата титровали до 100 мг/сут, а в последующем, при компенсации гемодинамики – до 200 мг/сут. В связи с явными различиями в смертности между основной и контрольной группами исследование MERIT-HF было прекращено досрочно. В основной группе метопролола сукцината CR/ZOK общая смертность снизилась на 34% ( $p=0,0062$ ), внезапная смертность – на 41% ( $p=0,002$ ), смертность в связи с прогрессированием ХСН – 49%. Общая конечная точка – общая смертность + госпитализация по поводу прогрессирования ХСН уменьшилась на 31% ( $p<0,001$ ), а сердечная смерть/нефатальный ИМ – на 39% ( $p<0,001$ ). Метопролол сукцинат CR/ZOK показал эффективность независимо от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста, наличия АГ и/или сахарного диабета. Большая эффективность метопролола сукцината CR/ZOK отмечалась у пациентов с ХСН III и IV ФК NYHA [17].

Таким образом, только применение пролонгированной формы метопролола сукцината с контролируемым высвобождением (в России доступен Беталок ЗОК) способствует не только улучшению прогноза у больных с ХСН и ИБС, но и надежному контролю АД при проведении гипотензивной терапии. Благодаря поддержанию постоянной концентрации метопролола в плазме крови при применении препарата Беталок ЗОК обеспечивается постоянство терапевтического эффекта и снижается число нежелательных побочных реакций.

*Литература*

1. Попонина ТМ, Комарова МГ. Анализ назначения гипотензивной терапии участковыми врачами города Томска и Томской области. Томск: Сиб. мед. журн. 2010; 25 (4) [1]: 99–102.
2. Шварц ЮГ, Наумова ЕА. Амбулаторное лечение артериальной гипертензии. Мнения врачей, назначения и реальное потребление антигипертензивных препаратов. Клин. фармакология и терапия. 2000; 4: 19–21.
3. Швец ГИ, Поветкин СВ. Фармакоэпидемиологические аспекты приверженности врачей лечебно-профилактических учреждений Орла назначению антигипертензивных препаратов. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2008; 4 (1): 6–9.
4. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 1341–62.
5. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology, 12th edition. McGraw-Hill Global Education Holdings 2012.
6. Kubo T, Eduardo R, Azevedo et al. Lack of evidence for peripheral alpha-1 adrenoceptor blockade during long-term treatment of heart failure with carvedilol. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1463.
7. Stanley AJ, Hayes PC. Detecting Bleeding Duodenal Varices with Multislice Helical CT. Lancet 1997; 350: 1235–9.
8. Sandberg A et al. Eur J Clin Pharmacol 1988; 33 Suppl: S9–14.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Беталок ЗОК (таблетки замедленного высвобождения). Регистрационное удостоверение П.№013890/01 (изменение №1) от 28.05.2012.
10. Sandberg A et al, S Clin Pharmacol 1990; 30: S2–S16.
11. Andersson B, Aberg J, Lindelov B et al. Dose-related effects of metoprolol on heart rate and pharmacokinetics in heart failure. J Card Fail 2001; 7: 311–7.
12. Остроумова ОД, Рыкова АМ, Гусева Т.Ф. и др. Выбор антигипертензивных препаратов у больных с сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца: фокус на  $\beta$ -блокаторы. Cons. Med. 2007; 09 (5).
13. Wikstrand J. Primary prevention in patients with hypertension: comments on the clinical implications of the MAPHY Study. Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives Study. Am Heart J 1988; 116 (1 Pt 2): 338–47.
14. Терещенко СН, Джагани НА. Метопролол в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Справ. поликлин. врача. 2007; 3.
15. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. Eur Heart J 1992; 13 (1): 28–32.
16. Gardtman M, Dellborg M, Brunnhage C et al. Effect of intravenous metoprolol before hospital admission on chest pain in suspected acute myocardial infarction. Am Heart J 1999; 137 (5): 821–9.
17. Hjalmarson A, Fagerberg B. MERIT-HF mortality and morbidity data. Basic Res Cardiol 2000; 95 (Suppl. 1): 198–03.

# Летняя школа по артериальной гипертензии 2013 г. в Португалии

О.А.Архипова, И.В.Старостин

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

Summer School on hypertension 2013 in Portugal

О.А.Архипова, И.В.Старостин

## Сведения об авторах

Архипова Ольга Александровна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. гипертензии ФГБУ РКНПК

Старостин Иван Васильевич – мл. науч. сотр. лаб. телемедицины отд. новых медицинских информационных технологий ФГБУ РКНПК

Европейское общество по артериальной гипертензии (АГ) ежегодно проводит летние школы в разных уголках Евросоюза. В этом году местом проведения школы была выбрана Португалия, неповторимая, богатая историческим наследием, великолепной кухней и теплым умеренным климатом. Отель «Solverde», расположенный в 2,5 км от небольшого городка Эшпинью и в 15 км от г. Порту, имеет 17 конференц-залов, оборудованных всем необходимым для проведения конгрессов, встреч, банкетов и других событий, а также прекрасно приспособленных для проведения досуга. В отеле, пропитанном ароматами Атлантического океана, в приятной атмосфере доброжелательности организаторы объединили 68 участников из 38 стран мира для проведения 7-дневной школы 2013 г.

Открыли первый день школы приветственные слова непосредственных организаторов мероприятия – профессора Ренаты Сифковой и директора Фернандо Пинто. Они рассказали участникам об истоках школы, стартовавшей в уже далеком 2003 г. Согласно представленным выступлениям участники школы неизменно высоко оценивают проводимое мероприятие, а на вопрос о необходимости продолжения школы еще ни один участник не высказал сомнений.

Нынешний президент Европейского общества по артериальной гипертензии профессор Анна Доминичек выступила с блестящим докладом о роли наследственности и перспективах геномики и персонализированной медицины в повышении продолжительности и качества жизни больных.

Корифей кардиологии Альберто Занкетти подробно рассказал участникам школы о новых рекомендациях по лечению АГ, представленных несколькими месяцами ранее в г. Милане. Особенно интересным многим участникам показался метод формирования рекомендаций, которые проходят многоступенчатый процесс согласования.

Как и положено в образовательном процессе, углубленное изучение проблем АГ началось с детального разбора подлежащих патофизиологических процессов – этому была посвящена лекция профессора Мануэла Карвальо Родригеса. Профессор Питер Нильссон рассказал о синдроме раннего старения сосудистой стенки – интересной проблеме, изучение которой хотя и стартовало давно, однако должное внимание еще не получившей.

Профессор К.Наркевич презентовал замечательный доклад о роли симпатической нервной системы в АГ как явлении, известном очень давно, но, по-видимому, недооцениваемому. Впрочем, тот энтузиазм, с которым встретили участники доклад, не оставляет сомнений, что в будущем данная проблема будет изучаться все активнее.

Профессор Луиш Мартинш доложил о многих эпидемиологических аспектах АГ, значительное место отведя связи между этим заболеванием, его контролем и состоянием экономики изучаемой страны.

Другие выступления были посвящены практически всему спектру проблем, связанных с АГ: когнитивным расстройствам (проф. А.Кока), проблемам материнства (проф. Р.Сифкова), резистентной гипертензии (проф. Х.Сильва), особенностям АГ в странах Африки (проф. А.Дамасцено), микроальбуминурии и функции почек (проф. П.Куньо), проблемам написания и рецензирования научных статей (проф. П.Слайт) и многим другим.

Ежедневно участники школы имели возможность продемонстрировать результаты своих работ как в виде постерных презентаций, так и в виде устных докладов с последующим обсуждением представленных данных всеми участниками.

Стоит отметить, что организаторы позаботились не только о научно-учебной составляющей мероприятия, но и о проведении досуга. Были организованы экскурсии в гг. Гимарайнш и Порту. Гимарайнш являлся в свое время первой столицей страны. Он славится богатой и увлекательной историей, привлекает большим количеством уникальных памятников и архитектурными достопримечательностями, а в 2001 г. был внесен в список памятников Всемирного наследия ЮНЕСКО. Исторический центр Порту характеризуется совершенно особой атмосферой и оживлением и запомнился уникальной архитектурой, особенно впечатляющими видами, открывающимися во время экскурсии на кораблике. Кроме того, было организовано посещение знаменитого винного подземелья, в недрах которого созревает известный на весь мир портвейн.

К сожалению, на нескольких страницах невозможно изложить весь опыт, приобретенный участниками школы. Это не только новые знания, полученные из первых рук, но и возможность общения с коллегами со всей Европы, а также знакомство с такой замечательной страной, как Португалия.

— \* —

# 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 (Web of Science 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 упоминать 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 измеряе-

мых 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 его 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.