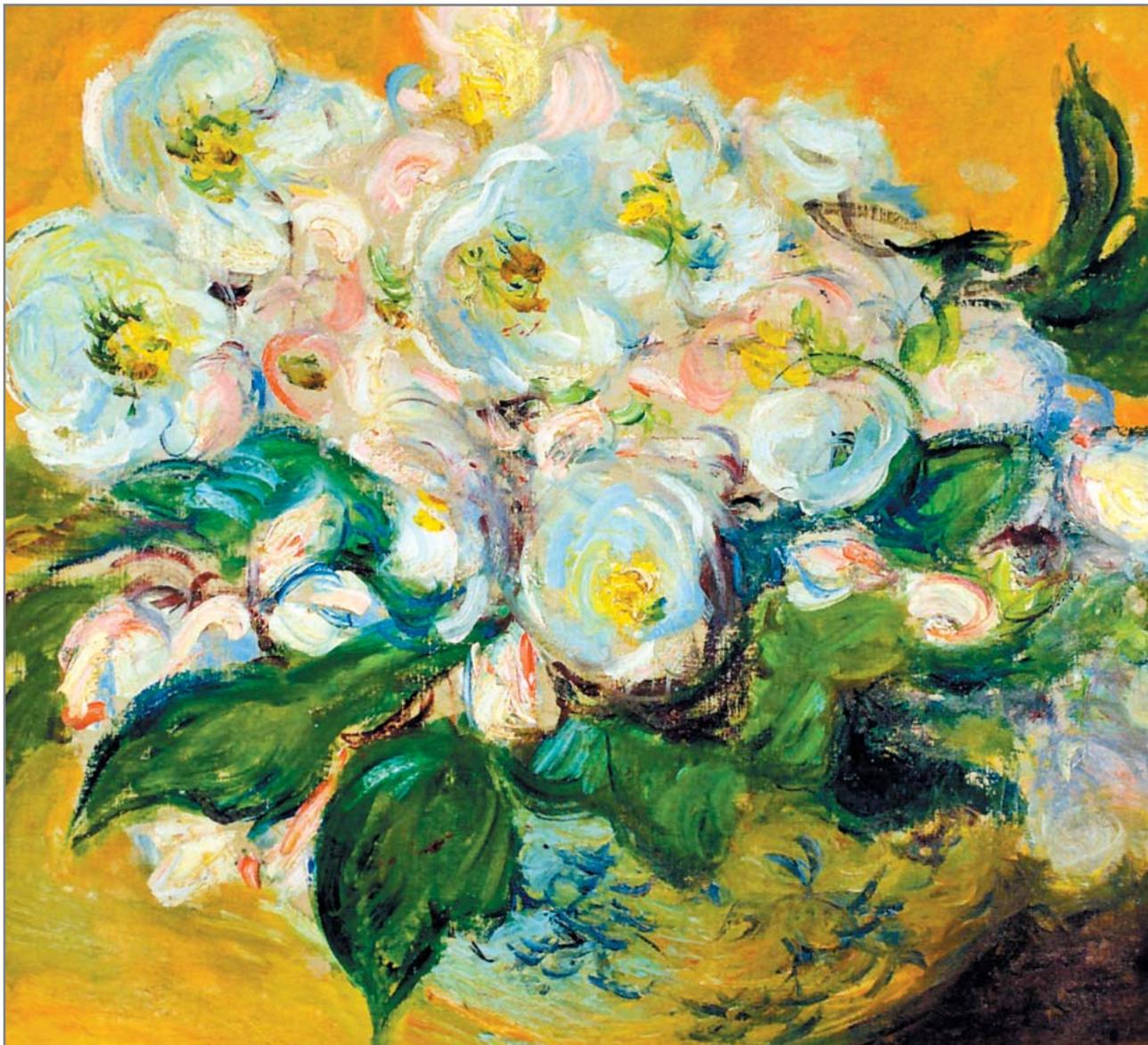


Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Клод Моне, 1883

Том 11 | №1 | 2014

В номере

Значение вариабельности артериального давления в клинической практике

Артериальная гипертензия и поражения головного мозга: о когнитивных нарушениях

Актуальные вопросы лекарственного обеспечения пациентов с легочной гипертензией

Поражение органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

Практические аспекты антигипертензивной терапии

Артериальная гипертензия в сочетании с ишемической болезнью сердца: вопросы патогенеза и оптимизация терапии



Системные Гипертензии
Том №11, №1, 2014
System Hypertension
Vol. №11, №1, 2014

Главный редактор журнала

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

Зам. главного редактора

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

Научный редактор

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

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

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

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

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены
с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.
Информация на сайте www.hmp.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. 2014 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@hmp.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



MEDIAMEDICA

«МедиаМедика»

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

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

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

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева (nelly@con-med.ru)

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина, Ю.В. Соболева,
Е.Д. Кандина, А.С. Барнинова

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Общий тираж 20 тыс. экз.

Редакционная коллегия

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

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)

Елена Владимировна Ощепкова – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Elena V. Oshchepkova, MD, PhD (Moscow)

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

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

Ирина Ивановна Чукаева – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Irina I. Chukaeva, MD, PhD (Moscow)

Маргус Виигимаа / Margus Viigimaa (Prof. Centre of cardiology
North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia)

Анна Ф. Доминичак / Anna F. Dominiczak (Prof. of medicine,
Vice principal and head of college of medical, veterinary and life sciences
University of Glasgow, Glasgow, Scotland)

Джузеппе Манчиа / Giuseppe Mancina (Prof. of Medicine, Head of the
Division of Medicine of the University of Milan-Bicocca, Milan, Italy)

Петер М. Нилссон / Peter M. Nilsson (Prof., senior lecturer
at the department of clinical sciences Lund University, University Hospital
in Malmö, Sweden)

Редакционный совет

Р.С. Карпов (Томск)

О.А. Кисляк (Москва)

М.В. Леонова (Москва)

А.Ю. Литвин (Москва)

Т.В. Мартынюк (Москва)

В.А. Невзорова (Владивосток)

Ю.П. Никитин (Новосибирск)

М.Ю. Огарков (Кемерово)

Н.Б. Перепеч (Санкт-Петербург)

Т.А. Петричко (Хабаровск)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

А.Н. Рогоза (Москва)

Г.И. Симонова (Новосибирск)

Ю.Н. Сиренко (Киев)

В.В. Скибицкий (Краснодар)

В.И. Скворцова (Москва)

С.Н. Терещенко (Москва)

А.В. Туев (Пермь)

Т.В. Тюрина (Ленинградская область)

С.А. Шальнова (Москва)

М.В. Шестакова (Москва)

С.С. Якушин (Рязань)

Содержание

КАРДИОЛОГИЯ	
Особенности лечения артериальной гипертонии у женщин в перименопаузе. Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова	5
Значение вариабельности артериального давления в клинической практике. Возможности амлодипина в снижении внутривизитной вариабельности артериального давления (по результатам российской программы «ВАРИАЦИЯ») О.Д.Остроумова, О.В.Бондарец, Т.Ф.Гусева	11
Полиморфизм гена альдостеронсинтазы у больных артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца при различной массе миокарда левого желудочка. Д.А.Яхонтов, Д.А.Деришева, Л.Ф.Гуляева	16
Практические аспекты применения фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертонии М.Ю.Огарков, М.Н.Баранова, А.Е.Скрипченко	22
Кандесартан в лечении артериальной гипертонии. Л.О.Минушкина	25
Рациональная терапия артериальной гипертонии с сопутствующей ишемической болезнью сердца И.И.Чукаева, Н.В.Орлова, М.В.Соловьева	29
Место блокаторов рецепторов ангиотензина в антигипертензивной терапии. А.И.Мартынов, И.В.Урлаева, Е.В.Акатова, О.П.Николин	34
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	
Риск поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертонией с разным числом компонентов метаболического синдрома. Ю.В.Жернакова, Г.Х.Шарипова, И.Е.Чазова	40
КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ	
Значение артериальной гипертонии в развитии поражения головного мозга – от легких когнитивных нарушений к деменции В.Н.Шишкова	45
ОБЗОРЫ	
Новые тенденции в лечении артериальной гипертонии 2013 года: ренессанс пульсового АД. О.Д.Остроумова, Н.Ю.Галеева	52
β -Адреноблокаторы: нереализованность задач или неготовность врачей в Российской Федерации к оптимизации лечения? И.В.Фомин, Д.С.Поляков	56
Комбинация телмисартана и амлодипина в лечении артериальной гипертонии Г.Г.Шехян, А.А.Ялымов, А.М.Шикота, В.С.Задонченко, С.И.Варенцов	64
Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Д.И.Трухан, Л.В.Тарасова	73
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
Опыт лечения артериальной гипертонии в амбулаторных условиях: клинический случай А.Н.Агафонов, Н.Ю.Хозяинова, О.В.Петрущенко	78
НОВОСТИ	
Актуальные вопросы лекарственного обеспечения пациентов с легочной гипертонией	81

Contents

CARDIOLOGY	
Hypertension treatment features in perimenopausal women. Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova	5
The value of blood pressure variability in clinical practice. Opportunities of amlodipine in reducing blood pressure variability (based on the Russian program «VARIATIONS»). O.D.Ostroumova, O.V.Bondarets, T.F.Guseva	11
Aldosterone synthase gene polymorphism in patients with hypertension combined ischemic heart disease with in various left ventricular mass. D.A.Yahontov, D.A.Derisheva, L.F.Gulyaeva	16
Practical aspects of fixed combinations in the treatment of hypertension. M.Yu.Ogarkov, M.N.Baranova, A.E.Skripchenko	22
Candesartan in treating hypertension. L.O.Minushkina	25
Rational therapy of hypertension with concomitant ischemic heart disease. I.I.Chukaeva, N.V.Orlova, M.V.Soloveva	29
Place of angiotensin receptor blockers in antihypertensive therapy. A.I.Martynov, I.V.Urlaeva, E.V.Akatova, O.P.Nikolin	34
METABOLIC DISTURBANCES	
Risk of target organ damage in patients with arterial hypertension and various numbers of metabolic syndrome components Yu.V.Zhernakova, G.Kh.Sharipova, I.E.Chazova	40
CARDIONEUROLOGY	
Place of arterial hypertension in brain lesion development – from minor cognitive disorders to dementia V.N.Shishkova	45
REVIEWS	
New trends in the treatment of hypertension in 2013: the renaissance of pulse pressure. O.D.Ostroumova, N.Yu.Galeeva	52
β -Blockers: the lack of taskimplementation or the unwillingness of doctors in the Russian Federation to optimize the treatment? I.V.Fomin, D.S.Polyakov	56
The telmisartan and amlodipine combination in the treatment of hypertension G.G.Shehyan, A.A.Yalymov, A.M.Schikota, V.S.Zadionchenko, S.I.Varentsov	64
Optimization of drug therapy of coronary heart disease and arterial hypertension: choice angiotensin-converting enzyme inhibitors D.I.Trukhan, L.V.Tarasova	73
CLINICAL CASE	
Experience of treating hypertension in an outpatient setting: a clinical case. A.N.Agafonov, N.Yu.Khozyainova, O.V.Petruschenkova	78
NEWS	
Topical issues of drug supply in patients with pulmonary hypertension	81

Особенности лечения артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе

Ю. В. Жернакова, И. Е. Чазова

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

Резюме

Важнейшими причинами инвалидности у женщин являются хроническая сердечная недостаточность, развившаяся на фоне артериальной гипертензии (АГ), и мозговой инсульт. Вместе с тем распространенность АГ среди женщин в постменопаузе значительно выше, чем среди мужчин. У женщин АГ чаще развивается на фоне метаболических нарушений, в частности метаболического синдрома. В связи с этим препаратами выбора для лечения АГ у женщин в перименопаузе являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина. При необходимости комбинированной антигипертензивной терапии препаратами выбора могут служить агонисты имидазолиновых рецепторов, в частности моксонидин. Применение моксонидина у этой категории пациенток оправдано особенностями фармакологического действия препарата (снижение симпатической гиперактивации), высокой антигипертензивной эффективностью, а также дополнительными позитивными эффектами в отношении массы тела и основных метаболических показателей.

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

Hypertension treatment features in perimenopausal women

Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova

Summary

Major causes of disability among women are chronic heart failure, developed on arterial hypertension (AH) and cerebral stroke. However, the prevalence of AH among postmenopausal women is significantly higher than for men. Women are more likely to develop AH with metabolic disorders, including metabolic syndrome. Therefore, the drugs of choice to treat AH in women in perimenopause are ACE inhibitors and Angiotensin II Receptor Blocker. If necessary, combination antihypertensive treatment drugs of choice are agonists imidazoline receptors, such as moxonidine. The use of this category of patients has moxonidine action justified by the features of the pharmacological action of this drug (decrease in sympathetic hyperactivity), high efficiency, antihypertensive as well as additional positive effects on body weight and metabolic parameters.

Key words: metabolic syndrome, hypertension, obesity, moxonidine menopause.

Сведения об авторах

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

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

В предыдущем столетии произошло значительное увеличение продолжительности жизни населения в развитых странах мира. При этом женщины живут дольше мужчин, в России разница составляет около 12 лет, в Европе – около 6–8 (WHO, World Health Statistics, 2012) [1]. К 2050 г. число женщин в возрасте 60 лет и старше приблизится к 1 млрд. К концу XX в. существенно изменились не только продолжительность, но и качество, и образ жизни женщин в целом, они долгое время сохраняют работоспособность и активную жизненную позицию. Поэтому вопросы укрепления здоровья женщин приобретают все большее значение.

Ежегодно в мире примерно 25 млн женщин вступают в период так называемого менопаузального перехода (англ. menopausal transition), который начинается с момента первых нарушений менструального цикла и появления менопаузальных симптомов. Перименопауза – это период пременопаузы плюс 1 год после менопаузы – последней самостоятельной менструации. Продолжительность постменопаузы составляет в настоящий момент примерно 30–40% от общей продолжительности жизни женщины.

Еще до проведения WHI (Women's Health Initiative) в ходе крупного Фрамингемского исследования выявлено постепенное увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности у женщин между 40 и 55 годами. В постменопаузе эти показатели значительно повышаются у всех женщин независимо от возраста. Это свидетельствует о том, что прекращение функции яичников и последующее развитие дефицита половых гормонов способствуют развитию метаболических и сосудистых изменений, появлению или проявлению латентных факторов риска (ФР) ССЗ, особенно у женщин с неблагоприятной наследственностью. При этом смертность от ССЗ среди женщин значительно превосходит частоту смертности от ССЗ среди мужчин [2].

Наиболее тяжелыми и частыми заболеваниями современных женщин старшего возраста признаны ишемическая болезнь сердца, остеопороз и деменция. В связи с тем, что по сравнению с мужской продолжительность жизни женщин больше, у них выше вероятность развития

ССЗ и связанных с ними инвалидности и смертности. Важнейшими причинами инвалидности у женщин являются хроническая сердечная недостаточность, развившаяся на фоне артериальной гипертензии (АГ), и мозговой инсульт.

В отличие от мужчин у женщин чаще выявляется сочетание большого числа ФР ССЗ, таких как висцеральное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия натощак, атерогенная дислипидемия и АГ. Часто указанные ФР составляют метаболический синдром (МС), а дефицит эстрогенов является пусковым моментом в развитии этого комплекса взаимосвязанных нарушений.

Более высокая в сравнении с мужчинами заболеваемость ССЗ и сахарным диабетом (СД) типа 2 у женщин, вероятно, связана с большей распространенностью у них МС, особенно в период постменопаузы. Исследование EUROASPIRE (European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease) продемонстрировало, что ожирение, особенно абдоминальное, установленное по разным критериям диагностики МС, значительно чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин [3]. При этом возникновение центральной или абдоминальной формы ожирения коррелирует по времени с периодом менопаузального перехода [4].

Стремительное снижение секреции эстрогенов с наступлением менопаузы на фоне относительной гиперандрогении приводит к развитию андроидного ожирения и перераспределению жировой ткани с глотеофеморального (свойственного женщинам в пременопаузе) на абдоминальный (висцеральный) [5]. Прогрессированию висцерального ожирения также способствует снижение уровня соматотропного гормона, дефицит которого развивается вследствие нехватки эстрогенов, что в дальнейшем приводит к формированию ИР, основной патогенетической составляющей МС. Дальнейшее развитие событий происходит по общеизвестному сценарию. Находящиеся в адипоцитах жировой ткани триглицериды распадаются с образованием большого количества неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК), которые через

систему воротной вены попадают непосредственно в печень, где подавляют чувствительность к инсулину ферментов гликолиза, гликогенеза и ферментов цикла Кребса. Усиливается глюконеогенез в печени. Возросшее количество НЭЖК уменьшает связывание инсулина рецепторами гепатоцитов и число самих рецепторов, что приводит к развитию ИР. Поступление большого количества НЭЖК в печень вызывает образование липопротеинов очень низкой плотности, обогащенных триглицеридами [6]. Гиперинсулинемия при ИР способствует накоплению жиров, депонируя глюкозу и жиры в жировой ткани. То есть МС у женщин развивается так же, как и в общей популяции, отличие состоит лишь в том, что дефицит половых гормонов является провоцирующим и отягчающим дальнейшее течение фактором.

В постменопаузе меняется взаимоотношение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и женских половых гормонов, повышается активность ренина в плазме и связанная с ним продукция ангиотензина II, теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов ангиотензина II 1-го типа. Развивается дисбаланс между оксидом азота и ангиотензином II. Кроме того, теряются защитные атерогенные свойства оксида азота, что способствует раннему развитию атеросклероза.

Повышение активности РААС является одним из ведущих механизмов формирования АГ у женщин в постменопаузе. Это может быть вызвано увеличением секреции ренина, которое обусловлено гиперсимпатикотонией. Показано, что проникновение инсулина в больших количествах в перивентрикулярную область гипоталамуса приводит к усилению передачи возбуждающих импульсов на симпатические ядра спинного мозга и гиперактивации симпатической нервной системы (СНС) [7]. По данным ряда эпидемиологических работ установлено, что повышенная активность СНС даже позволяет прогнозировать развитие АГ при ожирении [8].

Инсулин также способен повышать реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных каналах нефронов, задерживая жидкость и способствуя развитию гиперволемии, а также повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов и их спазму.

Таким образом, ключевым механизмом повышения артериального давления (АД) при постменопаузальном МС является увеличение активности РААС и СНС, происходящее на фоне компенсаторной гиперинсулинемии.

Распространенность АГ у женщин в постменопаузе составляет приблизительно 50%, а в возрасте 75 лет и старше показатель распространенности АГ достигает уровня 70%. Вместе с тем АГ является одним из наиболее важных, но модифицируемых ФР ССЗ. У женщин с АГ в 3–4 раза чаще развивается ишемическая болезнь сердца, в 7 раз выше риск нарушения мозгового кровообращения.

К особенностям АГ у женщин следует отнести: повышенную активность тканевых ренин-ангиотензиновых систем, меньший диаметр аорты, меньшую протяженность сосудистого русла, преимущественное повышение систолического АД (САД) с формированием изолированной систолической АГ, большую жесткость сосудов, большее пульсовое АД, большую частоту сердечных сокращений (ЧСС).

По данным суточного мониторинга АД в ходе исследования DISIRE (Diroton Efficiency and Safety Investigation: Russian Estimate), выполненного в России, у женщин по сравнению с мужчинами выявлены более высокие среднесуточные и максимальные уровни САД, большая вариабельность АД в течение суток, особенно в ночные часы, и большая частота нарушений суточного ритма АД, большая нагрузка давлением, особенно в ночные часы, большинство женщин относились к группе нон-дипперов – все это связано с более высокой активностью СНС у женщин, особенно в период перименопаузы.

Кроме того, в ходе эпидемиологических исследований при сравнительном анализе активности мышечного сим-

патического нервного тонуса и плазменных уровней катехоламинов у мужчин и женщин оказалось, что активность СНС у женщин выше и с возрастом увеличивается независимо от наличия заболевания.

Основной целью лечения АГ у пациентов с метаболическими нарушениями, в том числе формирующимися в период перименопаузы, является снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Успех в достижении этой цели в первую очередь определяется путем снижения до целевых значений и поддержания АД, а также путем применения методов, направленных на коррекцию всех имеющихся модифицируемых ФР – избыточной массы тела, нарушений углеводного и липидного обмена.

По данным последних рекомендаций по диагностике и лечению АГ [9], к немедикаментозным методам с доказанным снижающим АД действием относятся рациональное питание, ограничение соли, не более чем умеренное употребление алкоголя и регулярные физические нагрузки. Кроме того, абсолютно обязательной является настоятельная рекомендация отказа от курения.

Общие принципы построения рационального питания включают в себя:

- частота приемов пищи: не менее 3 раз в день, желательное 5–6 раз;
- предпочтительно, чтобы основная часть потребляемых жиров приходилась на растительные и рыбные жиры;
- в белковом компоненте питания желательное преобладание нежирных сортов рыбы, молока, кисломолочных продуктов и творога над мясом;
- желательное преобладание сложных углеводов с низким гликемическим индексом над простыми (сахара), пациентам с СД типа 2 – обязательно;
- желательное потребление клетчатки не менее чем 40 г в день за счет более широкого включения в диету, отрубных и зерновых сортов хлеба, а также овощей и фруктов, пациентам с СД типа 2 – обязательно;
- снижение потребления натрия до 2–2,5 г/сут (в 1 чайной ложке содержится 2–2,4 г натрия);
- желателен прием 30 мл жидкости (чистой негазированной воды) на каждый 1 кг массы тела, при отсутствии противопоказаний;
- суммарное потребление алкоголя у женщин не должно превышать 80 г в неделю.

Снижение массы тела на 5–10% в течение 6–12 мес (оптимальным снижением считается 2–4, но не более 5 кг в месяц) сопровождается достоверным уменьшением риска для здоровья и реально осуществимо для большинства больных.

Физические нагрузки являются важным компонентом рекомендаций по изменению образа жизни. На этапе снижения массы тела они дополняют редуцированную по калорийности диету и позволяют создать отрицательный энергетический баланс. Под влиянием нагрузок умеренной интенсивности улучшается чувствительность к действию инсулина, снижается уровень триглицеридов и возрастает холестерин (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышаются функциональные резервы сердечно-сосудистой и дыхательной системы. На этапе поддержания результатов физическая активность приобретает еще большее значение, являясь одним из главных прогностических факторов сохранения желаемой массы тела.

Для снижения массы тела (максимального расходования энергии) показаны аэробные упражнения, которые представляют собой непрерывную ритмическую тренировку с вовлечением больших групп мышц на протяжении достаточно продолжительного времени, благодаря чему учащается сердечный ритм. Самые распространенные разновидности аэробных нагрузок – это так называемые циклические виды спорта: ходьба, плавание, бег, катание на коньках, лыжах, велосипед, теннис, баскетбол, танцы и фитнес. Важно, чтобы пациентка выбрала для себя наиболее соответствующий ее эмоциональному настрою вид спорта и получала от него удовольствие. Предпочтительны ежедневные, но не менее 3 раз в неде-

лю, физические нагрузки общей продолжительностью не менее 150 минут в неделю.

При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения необходимо прибегнуть к применению фармакотерапии. Что касается лечения ожирения, то на настоящий момент известен один препарат, влияющий на массу тела и разрешенный к применению FDA, – кишечный ингибитор липазы орлистат. Для медикаментозной коррекции нарушений углеводного обмена в основном применяется представитель класса бигуанидов метформин, иногда – ингибитор α -глюкозидаз акарбоза, она показана в основном при нарушении толерантности к глюкозе. Для коррекции липидного обмена препаратами выбора являются статины ввиду их высокой эффективности и безопасности. Важным условием терапии, направленной на улучшение углеводного и липидного обмена у пациенток с МС, является достижение целевых уровней глюкозы и липидов, это снижает степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшает эффективность антигипертензивной терапии.

Согласно данным последних Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ заместительную гормональную терапию и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов не следует назначать для первичной или вторичной профилактики ССЗ [9]. Если они все же иногда назначаются относительно молодым женщинам в перименопаузе для устранения тяжелых симптомов климакса, то необходимо сопоставить преимущества с возможным риском применения заместительной гормональной терапии.

В настоящее время при выборе антигипертензивных средств исходят из принципа равенства всех классов антигипертензивных препаратов (АГП). Однако, поскольку в генезе АГ у женщин в перименопаузе лежит активация РААС и СНС на фоне системной гиперинсулинемии, предпочтительно использовать АГП, во-первых, снижающие активность РААС и/или СНС, а во-вторых, улучшающие или по крайней мере не ухудшающие инсулиновый и липидный виды обмена.

Таким образом, у пациенток с постменопаузальным МС помимо эффективного контроля АД препарат по возможности должен воздействовать на тонус СНС, положительно влиять на метаболический профиль, способствовать уменьшению задержки натрия и жидкости в организме, не оказывать влияние на венозный тонус и нивелировать симптомы менопаузы.

Несомненным преимуществом для лечения АГ у данной категории пациенток пользуются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) ввиду их высокого антигипертензивного эффекта, метаболической нейтральности, кроме того, некоторые препараты этих классов обладают способностью улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен. Как и в общей популяции, ИАПФ наиболее показаны женщинам в постменопаузе с АГ и перенесенным инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, а также пациенткам с метаболическими нарушениями и СД типа 2, особенно при наличии протеинурии и нефропатии (класс I, уровень доказательности A) [9]. Среди ИАПФ предпочтительнее следует отдавать наиболее изученным препаратам: эналаприлу, периндоприлу, лизиноприлу, фозиноприлу, мозексиприлу [9]. БРА целесообразно применять при плохой переносимости ИАПФ, а также диабетической нефропатии и микроальбуминурии при СД типа 2, протеинурии (класс I, уровень доказательности B) [9]. Наиболее высокий антигипертензивный эффект данной группы препаратов обнаруживается у ирбесартана, телмисартана и кандесартана, которые к тому же способны снижать ИР.

Что касается антагонистов кальция, то они также могут применяться для лечения АГ у женщин в менопаузальном переходе и после наступления менопаузы. Преимуществом должны пользоваться антагонисты кальция дигид-

ропиридинового ряда пролонгированного действия (амлодипин): их антигипертензивная эффективность довольно высока, и они не оказывают влияния на метаболические параметры. Но необходимо помнить, что прием антагонистов кальция может сопровождаться появлением или усилением отеков на нижних конечностях.

Однако в клинической практике сложно представить себе достижение целевого уровня АД у данной категории больных без использования других классов АГП. Учитывая часто неблагоприятное действие β -адреноблокаторов и диуретиков на метаболический профиль, агонисты I_2 -имидазолиновых рецепторов, и в частности моксонидин (физиотенз), могут быть препаратами выбора. Они оказывают положительное влияние на чувствительность тканей к инсулину и снижают активность СНС.

Моксонидин снижает активность СНС посредством влияния на имидазолиновые рецепторы. Имидазолиновые рецепторы подразделяются на 3 типа:

- I_1 -рецепторы отвечают за снижение гиперактивности СНС и контроль АД, также при возбуждении этих рецепторов происходит уменьшение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах нефронов;
- I_2 -рецепторы отвечают за регуляцию высвобождения норадреналина и адреналина из хромаффинных клеток;
- I_3 -рецепторы регулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы [10, 11]. Доказана связь между активностью баро- и хеморецепторов каротидного синуса и аорты и I_1 -рецепторами. В норме при повышении АД возбуждение барорецепторов через воздействие на имидазолиновые рецепторы приводит к снижению симпатической активности, уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления и на выходе – снижению АД. При ожирении и МС активность имидазолиновых рецепторов снижена. Моксонидин модулирует все три типа имидазолиновых рецепторов, оказывая таким образом комплексное воздействие на уровень АД и метаболический профиль.

Кроме того, моксонидин является единственным АГП, в инструкции по применению которого указана его способность повышать чувствительность к инсулину и улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Снижение ИР является важной особенностью действия моксонидина помимо его основного – антигипертензивного – эффекта. Последнее обусловлено тем, что данный препарат, уменьшая симпатическую активность, приводит к снижению гидролиза жиров, содержания жирных кислот, сокращению доли инсулинорезистентных (тип II B) волокон в скелетных мышцах, усилению переноса и метаболизма глюкозы. Все это ведет к повышению чувствительности к инсулину и улучшению липидного профиля.

Одним из механизмов положительного влияния моксонидина на углеводный обмен является его способность индуцировать экспрессию β -субъединиц рецептора инсулина и белка IRS-1 в тканях, что сопровождается улучшением сигнальных путей инсулина в скелетных мышцах и печени.

В крупном многоцентровом международном исследовании MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic Syndrome population), основной целью которого явилась оценка долгосрочной безопасности и эффективности моксонидина, назначаемого с целью снижения АД пациентам с АГ и МС, была выделена подгруппа пациенток в постменопаузе. В 2013 г. опубликованы окончательные результаты исследования MERSY [12]. Продолжительность наблюдения составила 6 мес. Моксонидин назначался в дозе 0,2–0,4 мг ежедневно, однократно, как монотерапия (20%) или в составе комбинации (80%), когда текущая антигипертензивная терапия была недостаточной для достижения целевых значений АД. В исследовании принимали участие мужчины и женщины (50,2 и 49,8% соответственно) с признаками абдоминального ожирения и АГ 1–3-й степени. Средняя масса тела пациентов в общей группе составила

91,9±15,6 кг, индекс массы тела (ИМТ) 32,5±5,0 кг/м², окружность талии (ОТ) 104,6±13,3 см, САД 158,3±13,8 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) 94,1±8,7 мм рт. ст. Те же параметры у женщин в постменопаузе существенно не отличались от таковых в общей группе обследованных пациентов, тогда как разница по САД, пульсовому АД и ЧСС была достоверной у женщин в постменопаузе и пациенток с сохранной менструальной функцией.

По частоте поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, таких как атеросклероз, инсульт или транзиторная ишемическая атака, ишемическая болезнь сердца, в том числе перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка, диабетическая нефропатия и СД типа 2, безоговорочно лидировала группа пациенток в постменопаузе, за исключением хронической почечной недостаточности.

В результате лечения в группе женщин в постменопаузе снижение САД составило в среднем 27,6±13,3 мм рт. ст. (с 161,54±15,54 до 133,91±12,09 мм рт. ст.), ДАД – 14,5±9,5 мм рт. ст. (с 96,57±8,07 до 82,06±7,65 мм рт. ст.), ЧСС – 7,2±8,44 уд/мин. В группе женщин с сохранной менструальной функцией разница в САД до лечения и после составила 27,8±12,7 мм рт. ст. (с 161,5±15,5 до 127,7±12,7 мм рт. ст.), ДАД – 17,4±8,9 мм рт. ст. (с 97,9±8,6 до 80,6±5,3 мм рт. ст.), ЧСС – 10,3±8,6 уд/мин, т.е. степень снижения АД в двух группах была сопоставимой, однако ЧСС более выражено снижалась у женщин без менопаузы (рис. 1).

Кроме того, целевого уровня АД к последнему визиту в группе женщин с сохраненной менструальной функцией достигли 53% пациенток, в то время как женщины в постменопаузе достигли целевого уровня АД только в 38% случаев, в общей группе АД нормализовалось у 49% пациенток (рис. 2). По-видимому, данный факт объясняется тем, что у женщин в постменопаузе исходно отмечались более высокие уровни АД на фоне избыточной активации СНС и РААС.

Динамика лабораторных показателей в группах пациенток в постменопаузе и без нее также была сопоставимой, за исключением динамики триглицеридов и ХС ЛПВП, более выраженной у пациенток с сохраненной менструальной функцией. Но в то же время у женщин в постменопаузе достоверность внутригрупповых изменений (до и после лечения) была получена по всем показателям, тогда как у женщин с сохраненной менструальной функцией достоверной динамики массы тела, ИМТ и ОТ выявлено не было (см. таблицу). В общей группе регистрировалось достоверное улучшение всех анализируемых параметров, за исключением креатинина.

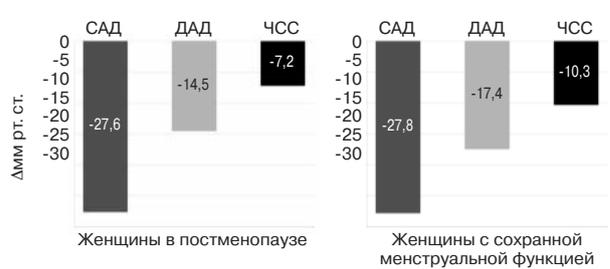
В исследовании MERSY моксонидин хорошо переносился в сочетании с АГП 1-й линии, что соотносится с данными других исследований. Все неблагоприятные побочные действия моксонидина соответствовали известным эффектам препарата и предыдущему опыту его назначения. Обычно число нежелательных эффектов моксонидина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

лечения и после этого значительно уменьшается. Независимое решение многих исследователей MERSY начать терапию с дозы менее 0,4 мг в день, возможно, способствовало более высокому уровню переносимости препарата и может быть примером грамотного титрования дозы.

Согласно результатам исследования MERSY моксонидин уверенно попадает в категорию препаратов с доказанной высокой эффективностью в отношении снижения АД и благоприятным влиянием на метаболические параметры. Несмотря на то, что воздействие моксонидина на отдельные лабораторные показатели в исследовании MERSY можно расценивать как скромное, в целом снижение общего сердечно-сосудистого риска является очевидным, что особенно отчетливо выражено у больных с дополнительными неблагоприятными факторами, а именно у женщин в постменопаузе.

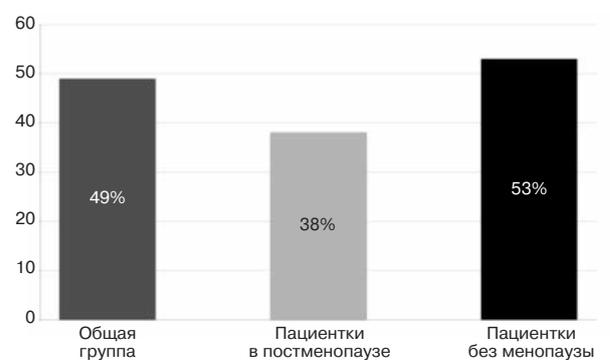
В исследовании, проведенном российскими учеными, в результате применения моксонидина у пациенток с АГ в сочетании с климактерическим синдромом в 87,5% случаев отмечалось улучшение качества жизни, при этом статистически значимыми были изменения симптомов,

Рис. 1. Динамика АД и ЧСС на фоне лечения моксонидином у пациенток в постменопаузе и без менопаузы.



Chazova I, Schlaich MP. MERSY Study. Intern J Hypertens 2013.

Рис. 2. Достижение целевого уровня АД на фоне лечения моксонидином.



Chazova I, Schlaich MP. MERSY Study. Intern J Hypertens 2013.

Динамика клиничко-лабораторных показателей на фоне лечения моксонидином у пациенток в постменопаузе и без менопаузы

Показатели (Δ, Std m)	Пациентки в постменопаузе	Пациентки с сохранной менструальной функцией	p (между группами)
Тошачковая глюкоза	-1,1 1,7*	-1,0 1,4*	н/д
Триглицериды	-0,5 0,8*	-0,7 0,5*	0,003
Общий ХС	-1,0 1,1*	-0,9 0,9*	н/д
ХС ЛПВП	0,1 1,1*	0,3 0,3*	0,01
ХС ЛПНП	0,9 1,3*	-0,8 1,1*	н/д
Масса тела	-3,1 3,1*	-2,0 17,1	н/д
ИМТ	-1,2 1,2*	0,7 6,9	н/д
ОТ	-3,1 5,8*	-4,1 4,82	н/д

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности, н/д – недостоверно; *p<0,05 – внутри групп.

Chazova I, Schlaich MP. MERSY Study. Intern J Hypertens 2013.

связанных с болевым восприятием, энергичностью, эмоциональным состоянием, качеством ночного сна и физической активностью. Антигипертензивная эффективность препарата проявлялась в снижении не только уровня, вариабельности и индекса времени САД и ДАД, но и в нормализации суточного профиля АД, и уменьшении скорости утреннего подъема АД. Циркадные параметры АД определяются активностью парасимпатического звена автономной нервной системы, следовательно, их коррекция при приеме моксонидина свидетельствует о способности препарата восстанавливать баланс вегетативной нервной системы. На фоне терапии моксонидином была отмечена тенденция к снижению в плазме крови содержания общего ХС и увеличению ЛПВП.

Моксонидин предоставляет врачам удобство и гибкость в подборе оптимальной дозы. Физиотенз выпускается в дозировке 0,2 и 0,4 мг. Начальная доза в большинстве случаев составляет 0,2 мг/сут. При необходимости доза может быть повышена до 0,4 мг через несколько недель, допустимо применение препарата в дозировке 0,6 мг/сут. В большинстве случаев поддерживающая доза составляет 0,4 мг/сут.

Таким образом, препаратами выбора для лечения АГ у женщин в перименопаузе являются ИАПФ и БРА. При необходимости комбинированной антигипертензивной терапии у пациенток с абдоминальным ожирением, МС препаратами выбора служат агонисты имидазолиновых рецепторов, в частности моксонидин. Изучение свойств агониста I₂-имидазолиновых рецепторов моксонидина у пациентов с АГ и сопутствующими метаболическими нарушениями, в том числе у женщин в постменопаузе, показало высокую антигипертензивную эффективность препарата как в составе комбинированной терапии, так и самостоятельно. Применение моксонидина у этой категории пациенток оправдано особенностями фармакологическо-

го действия препарата (снижение симпатической гиперактивации), а также позитивными эффектами в отношении массы тела и основных метаболических показателей.

Литература

1. WHO. *The World health statistics 2012 report*. URL: http://who.int/gbo/publications/world_health_statistics/EN_WHS2012_Full.pdf (дата обращения: 22.02.2012).
2. Peterson S, Peto V, Rayner M et al. *European Cardiovascular Disease Statistics, 2nd edn. British Heart Foundation 2005.*
3. Pyorala K, Lehto S, De Bacquer D et al. EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. *Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. Diabetologia 2004; 47: 1257–65.*
4. Gutbrie JR, Dennerstein L, Taffe JR et al. *The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. Climacteric 2004; 7: 375–89.*
5. Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S et al. *Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. Metabolism 1994; 43: 706–13.*
6. Piatti PM, Monti LD et al. *Forearm insulin- and non-insulin mediated glucose uptake and muscle metabolism in man: role of free fatty acids and blood glucose levels. Metab Clin Exp 1991; 40: 926–33.*
7. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. *Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987; 317: 350–7.*
8. Rowe JR, Young JB, Minaker KL et al. *Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. Diabetes 1981; 30: 219–25.*
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. *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 2013; doi: 10.1093/eurheartj/ehb151.*
10. Rosen P, Obby P, Gleichmann H. *Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-ied rat. J Hypertens 1997; Suppl. 15: S31–S38.*
11. Ernsberger P. *Pharmacology of moxonidine: and I1-imidazoline receptor agonist. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35 (7 Suppl. 4): S27–41.*
12. Chazova I, Schlaich MP. *Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY Study. Intern J Hypertens 2013; 1–9; doi:10.1155/2013/541689*

— * —

Значение вариабельности артериального давления в клинической практике. Возможности амлодипина в снижении внутривизитной вариабельности артериального давления (по результатам российской программы «ВАРИАЦИЯ»)

О.Д.Остроумова^{1, 2}, О.В.Бондарец¹, Т.Ф.Гусева¹

¹Кафедра факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России;

²Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

В статье рассмотрено значение разных видов вариабельности артериального давления (АД) как независимого фактора риска развития инсульта и инфаркта миокарда при артериальной гипертензии. Приведены результаты российской наблюдательной программы (1500 пациентов) о влиянии терапии амлодипином на внутривизитную вариабельность АД в условиях реальной клинической практики. Согласно полученным результатам, амлодипин в дозе 5–10 мг уже через 1 мес лечения достоверно снижает внутривизитную вариабельность систолического и диастолического АД у лиц обоего пола. Его влияние на краткосрочную вариабельность диастолического АД имеет дозозависимый характер.

Ключевые слова: вариабельность артериального давления, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, антагонисты кальция, амлодипин.

The value of blood pressure variability in clinical practice. Opportunities of amlodipine in reducing blood pressure variability (based on the Russian program «VARIATIONS»)

O.D.Ostroumova, O.V.Bondarets, T.F.Guseva

Summary

The article discusses the importance of different types of variability in blood pressure (BP) as an independent risk factor for stroke and myocardial infarction in patients with arterial hypertension. The results of the Russian observation program (1500 patients) on the impact of amlodipine show BP variability in real clinical practice. According to the results, amlodipine 5–10 mg after 2 weeks of treatment significantly reduces the variability of systolic and diastolic blood pressure in both sexes. His influence on the short-term variability in diastolic blood pressure is dose-dependent.

Key words: variability of blood pressure, hypertension, antihypertensive therapy, calcium antagonists, amlodipine.

Сведения об авторах

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

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Гусева Татьяна Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Артериальное давление (АД) – естественно изменяющийся показатель. У здоровых лиц физиологическая адаптация к физическим или эмоциональным стимулам, естественно, приводит к изменению АД. Вариабельность АД – это колебания АД, превышающие физиологические. Различают несколько видов вариабельности АД, в том числе [1]:

1. Вариабельность АД в рамках визита: это колебания клинического АД (измеряемого на плечевой артерии) при сравнении 3 последовательных измерений АД в ходе одного визита к врачу. Различия (вариабельность) значений АД в таком случае называют вариабельностью в рамках одного визита к врачу (within-visit variability). Такую вариабельность называют также краткосрочной.

2. Суточная вариабельность АД: это колебания АД в течение суток (отдельно в дневные и ночные часы, или, правильнее, в периоды сна и бодрствования), по данным амбулаторного суточного мониторирования АД превышающие суточные физиологические колебания АД.

3. Вариабельность АД «от визита к визиту» или между визитами: различия по величине клинического («плечевого») АД между визитами (visit-to-visit variability). Вариабельность АД между визитами определяют на основании повторных измерений АД с интервалами в несколько недель или месяцев. Ее часто называют долгосрочной вариабельностью АД.

4. Вариабельность АД в разные дни (обычно 7 последовательных дней; day-to-day).

5. Вариабельность АД в разные недели (weak-to-weak).

6. Вариабельность АД в разные сезоны (зима–весна–лето–осень).

Вариабельность АД (любой из ее видов) определяется как SD (стандартное отклонение) нескольких измерений или как коэффициент вариации (coefficient of variation – CV), равный результату деления стандартного отклонения на среднее значение АД. Однако, поскольку было установлено, что SD и CV хотя и слабо, но достоверно коррелируют с уровнем АД, не прекращаются попытки вывести коэффициент, который отражал бы вариабельность АД, но не зависел от уровня АД [1]. Таким коэффициентом, в частности, является VIM – variation independent of mean (коэффициент вариации, независимый от средних значений) [1].

В последние годы к вариабельности АД привлечено огромное внимание. Это обусловлено результатами исследования Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). ASCOT является центральным исследованием, в котором выявлено влияние вариабельности АД на риск инсульта и других осложнений артериальной гипертензии (АГ). В исследовании ASCOT было две ветви – по снижению АД [ASCOT-BPLA (blood pressure lowering arm)] и по снижению липидов [ASCOT-LLA (lipid lowering arm)]. В программу ASCOT-BPLA были включены 19 257 больных АГ. Одна половина (9639 человек) в дальнейшем получала комбинацию дигидропиридинового антагониста кальция (АК) III поколения амлодипина с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) пери-

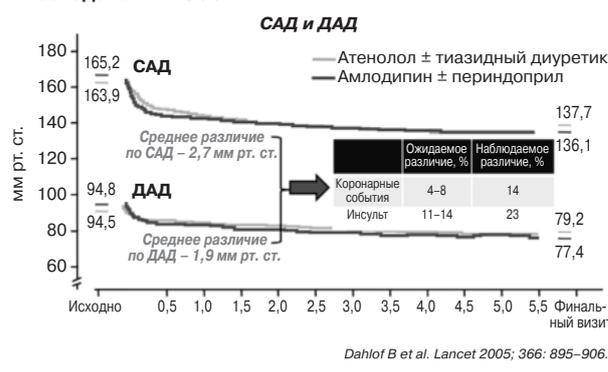
ндоприлом, а вторая половина (9618 человек) – комбинацию β-адреноблокатора (β-АБ) атенолола с тиазидным диуретиком бендрофлуметиазидом [2, 3]. Помимо согласия участвовать в исследовании было три критерия включения в программу ASCOT-BPLA [2, 3]: АГ исходно с АД >160/100 мм рт. ст. без лечения или более 140/90 мм рт. ст. на фоне лечения одним или большим количеством антигипертензивных препаратов, возраст более 40 и менее 80 лет, наличие как минимум трех факторов риска развития сердечно-сосудистых событий. К этим факторам риска относились [2, 3]: гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), наличие патологических отклонений на электрокардиограмме (патологический зубец Q, блокада левой ножки пучка Гиса, изменения сегмента ST или зубца T ишемического генеза), сахарный диабет (СД) типа 2 (не требующий инсулинотерапии), поражение периферических артерий, наличие цереброваскулярных событий в анамнезе (включая транзиторные ишемические атаки) не менее чем 3 мес назад, мужской пол, возраст более 55 лет, микроальбуминурия или протеинурия, регулярное курение, отношение концентрации общего холестерина к холестерину липопротеидов высокой плотности в плазме крови более 6, раннее (до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин) развитие ишемической болезни сердца (ИБС) у родственников первой линии. Главной задачей программы ASCOT-BPLA (первичная конечная точка) было сравнение частоты развития нефатальных инфарктов миокарда (с клиническими проявлениями и без них) и всех случаев смерти от ИБС на фоне стандартного («старого») режима антигипертензивной терапии (β-АБ ± диуретик) и современного режима лечения (АК±ИАПФ) [2, 3]. Во второстепенные задачи программы ASCOT-BPLA (вторичные конечные точки) в том числе входило сравнение влияния двух антигипертензивных режимов терапии на частоту развития фатальных и нефатальных инсультов. После рандомизации пациенты в зависимости от того, в какую группу они были включены, начинали получать либо 5 мг амлодипина, либо 50 мг атенолола [2, 3]. В последующем при недостижении целевого уровня АД (менее 140 мм рт. ст. для систолического АД – САД и менее 90 мм рт. ст. для диастолического АД – ДАД для больных без СД и САД <130 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст. для больных СД) необходимая корректировка терапии осуществлялась через 6 нед, 3, 6 и 12 мес. В начале производили удвоение дозы первоначально назначенных препаратов: амлодипина – до 10 мг, атенолола – до 100 мг. На следующей ступени переходили уже к комбинированной терапии: к амлодипину добавляли периндоприл в дозе 4 мг, к атенололу – бендрофлуметиазид 1,25 мг + препарат калия. В дальнейшем дозу периндоприла увеличивали до 8 мг, а бендрофлуметиазид – до 2,5 мг. Наконец, если и на такой терапии упомянутые целевые уровни АД не были достигнуты, добавляли третий препарат – доксазозин ГИТС в дозе 4 мг с последующим увеличением дозы до 8 мг. В конце исследования комбинированную антигипертензивную терапию получали 77,8% больных. При этом в группе амлодипина в 68,4% использовалась комбинация амлодипина с периндоприлом, а в группе атенолола – в 55,7% комбинация атенолола с бендрофлуметиазидом.

В октябре 2004 г. Наблюдательный комитет по безопасности рекомендовал досрочно прекратить ASCOT-BPLA, поскольку продолжение лечения атенолол ± тиазидный диуретик очевидно увеличивало вероятность развития неблагоприятных исходов по сравнению с лечением амлодипин ± периндоприл. Координационный комитет принял эти рекомендации, и закрытие исследования началось в декабре 2004 г., при этом средний период наблюдения составил 5,4 года. В том числе было обнаружено значительное и достоверное ($p < 0,0001$) различие по частоте инсультов [3]. Так, на фоне лечения амлодипин ± периндоприл частота фатальных и нефатальных инсультов оказалась на 23% ниже (относительный риск 0,77, 95% доверительный интервал – ДИ – 0,66–0,89) по сравнению с тера-

пией атенолол ± диуретик [3]. Эти различия оказались характерными не только для всех больных в целом, но и для отдельных подгрупп – пациентов, страдающих и не страдающих СД, курильщиков и некурящих, больных с избыточной массой тела и с нормальной, пациентов старше и моложе 60 лет, мужчин и женщин, имеющих и не имеющих ГМЛЖ, больных с наличием сосудистых осложнений в анамнезе и без них, пациентов с сохраненной и нарушенной функцией почек, лиц, имеющих и не имеющих проявления метаболического синдрома, т.е. полученный в ходе исследования эффект имеет системный характер и должен, по всей видимости, иметь универсальный механизм(-ы) объяснения [3]. В исследовании ASCOT режим лечения с применением амлодипина и периндоприла привел к выраженному снижению АД (среднее плечевое АД снизилось по сравнению с исходным уровнем на 27,5/17,7 мм рт. ст.); рис. 1. Это снижение было достоверно больше, чем в группе β-АБ и диуретика: среднее различие по САД составило 2,7 мм рт. ст., а по ДАД – 1,9 мм рт. ст. [3]. Для такого различия по плечевому САД вычисленная польза в отношении снижения риска коронарных событий находится в интервале от 4 до 8%, а для инсульта – от 11 до 14%. Однако в исследовании ASCOT режим с применением амлодипина и периндоприла снизил риск коронарных событий на 14% и риск инсульта – на 23% по сравнению с другим активным лечением! Каким образом можно объяснить это практически в 2 раза более выраженное против ожидаемого благоприятное действие режима с применением амлодипина и периндоприла на риск инсульта и инфаркта миокарда? Следовательно, существуют еще какие-то механизмы благоприятного воздействия комбинации периндоприла и амлодипина на сердечно-сосудистый риск. Именно тогда и начали изучать роль вариабельности АД в развитии инсульта и инфаркта миокарда, а также возможности антигипертензивных препаратов уменьшать вариабельность АД.

Было проанализировано влияние на риск инсульта и инфаркта миокарда у больных АГ трех видов вариабельности АД – вариабельность АД в рамках визита, суточная вариабельность АД и вариабельность АД между визитами [1]. Выявлено, что среднее САД было достоверным, но слабым предиктором развития и инсульта, и инфаркта миокарда [1]. В то же время межвизитная вариабельность САД была сильным достоверным предиктором развития как инсульта, так и инфаркта миокарда, независимым от измененный уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов. Долгосрочная вариабельность (вариабельность между визитами) ДАД имела меньшее прогностическое значение, чем вариабельность САД. Представляет интерес тот факт, что прогностическая значимость вариабельности САД между визитами была высокой для пациентов любого возраста, однако максимальной она была в наиболее молодой подгруппе (57 лет и моложе). Прогностическую значимость вариабельности САД между визитами в исследовании ASCOT оценивали также в зависимости от достигнутого на фоне антигипертензивной терапии уровня САД [1].

Рис. 1. Снижение АД и сердечно-сосудистые события в исследовании ASCOT.



Для этого всех пациентов разделили на несколько подгрупп (исходя из среднего уровня САД на фоне лечения). Установлено, что вариабельность САД между визитами была сильным предиктором риска инсульта во всех подгруппах, однако наиболее сильное прогностическое значение она имела в подгруппе больных с наименьшим достигнутым на фоне антигипертензивной терапии средним уровнем САД (менее 142,8 мм рт. ст.); $p=0,006$. Это отмечено в отношении разных параметров, характеризующих вариабельность АД: как SD, так и VIM. Представляет интерес тот факт, что прогностическая значимость вариабельности САД между визитами в этой подгруппе пациентов в отношении риска ИБС была хотя и достоверной, но менее значимой, чем в отношении риска инсульта [1].

Прогностическая значимость вариабельности АД в рамках визита к врачу (within-visit) ранее была практически не изучена. Впервые в исследовании ASCOT было выявлено, что вариабельность САД в рамках визита – достоверный, хотя и слабый предиктор развития инсульта и других осложнений АГ [1], хотя значимость вариабельности АД в рамках одного визита (краткосрочная вариабельность АД) и уступает прогностической ценности вариабельности АД между визитами (долгосрочной вариабельности АД) [1]. Прогностическая значимость краткосрочной вариабельности, так же как и долгосрочной, выше у пациентов с более низкими значениями САД на фоне лечения, а также у более молодых пациентов (возраст 57 лет и моложе) [1].

В свете изложенного особый интерес представляет влияние разных антигипертензивных препаратов на вариабельность АД. В крупнейшем метаанализе, проведенном A.Webb и P.Rothwell (2010 г.), сравнивали, в том числе, эффект антигипертензивных препаратов (АК, петлевых диуретиков, ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II – БРА, β -АБ) на долгосрочную вариабельность АД [4]. На рис. 2 представлен метаанализ исследований, в которых на протяжении всего периода наблюдения не допускалось назначения второго антигипертензивного препарата [4, 5]. Сравнивали эффект монотерапии соответствующим классом антигипертензивных препаратов против плацебо. Только АК и диуретики достоверно снижали вариабельность САД между визитами по сравнению с плацебо (см. рис. 2) [4, 5]. У других классов (ИАПФ, БРА и β -АБ) достоверного влияния на вариабельность САД по сравнению с плацебо не обнаружено. На рис. 2 для сравнения представлены результаты влияния этих антигипертензивных препаратов на уровень САД. Обращает внимание тот факт, что диуретики и β -АБ оказывают одинаковый гипотензивный эффект в отношении САД (-9,23 мм рт. ст., 95% ДИ -12,1-- -6,3 мм рт. ст. для диуретиков, -9,81 мм рт. ст., 95% ДИ -12,6-- -7,0 мм рт.ст. для β -АБ), однако, как уже было сказано, диуретики при этом достоверно снижают вариабельность САД, а β -АБ на нее не влияют. Следовательно, влияние разных классов антигипертензивных препаратов в отношении вариабельности АД может отличаться от их антигипертензивного эффекта [4, 5]. Сходное, хотя и менее выраженное, влияние разных классов антигипертензивных препаратов было выявлено и в отношении вариабельности ДАД [4, 5].

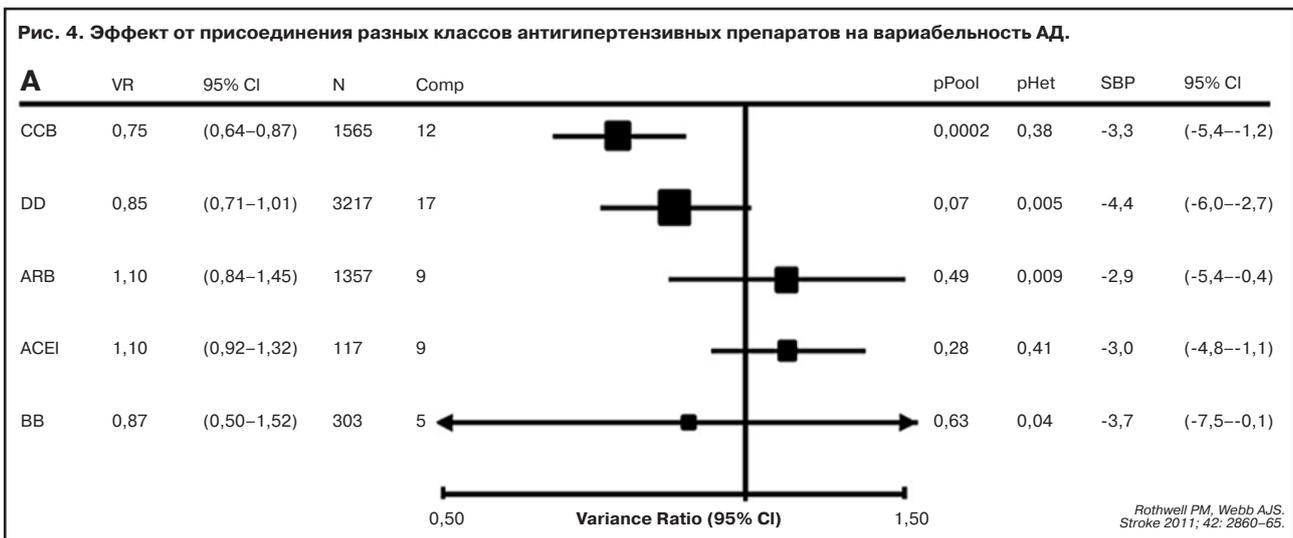
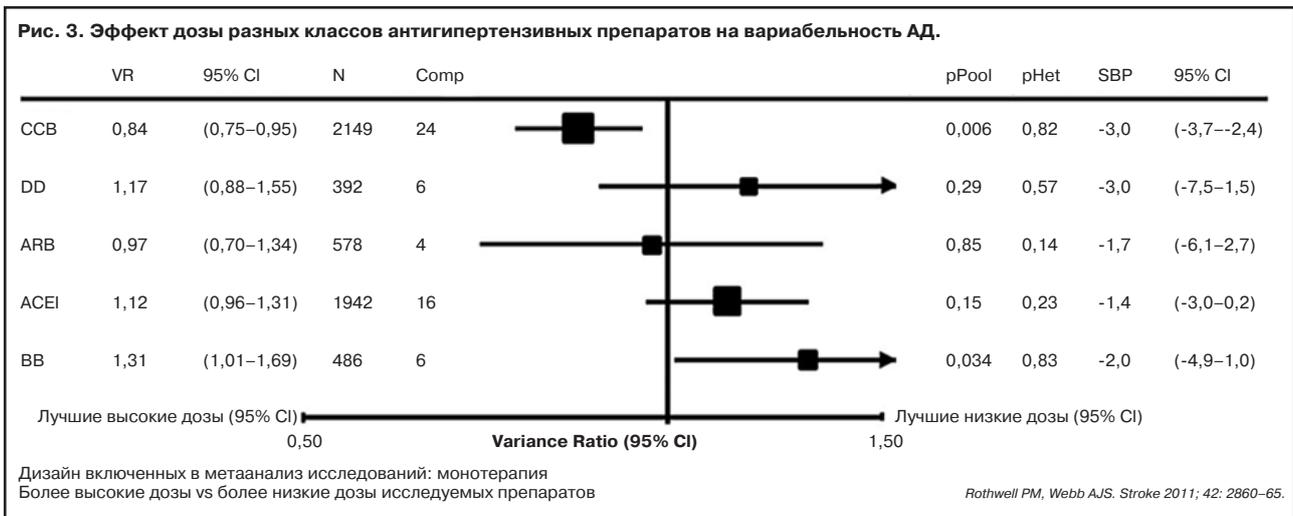
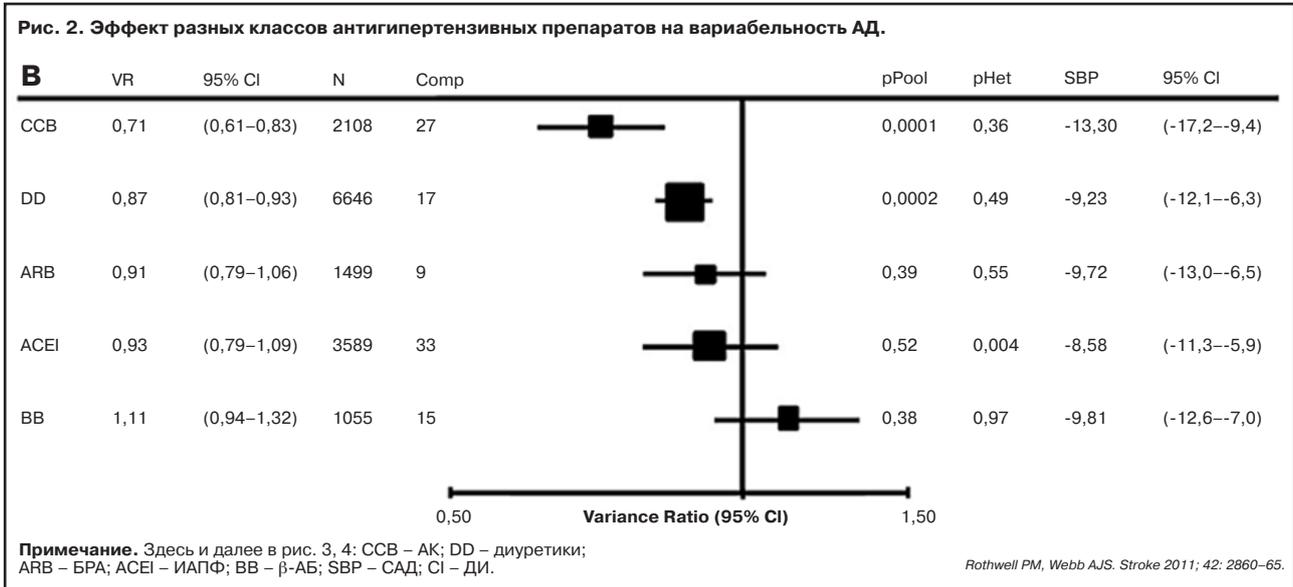
Очевидно, что в отношении снижения АД все антигипертензивные препараты имеют дозозависимый эффект. Поэтому можно предположить, что и эффект антигипертензивных препаратов в отношении вариабельности АД может носить дозозависимый характер. В метаанализ [5] были включены более 50 исследований, где сравнивали эффект одной дозы какого-то антигипертензивного препарата против более высокой дозы того же препарата (рис. 3). Оказалось, что применение более высоких доз АК ассоциируется с достоверно меньшей вариабельностью САД между визитами (см. рис. 3), тогда как, напротив, более высокие дозы β -АБ – с достоверно большей вариабельностью САД [5]. У диуретиков, ИАПФ, БРА дозозависимого эффекта на вариабельность САД не найдено (см. рис. 3) [5].

В настоящее время все приоритеты в отношении лечения АГ отданы комбинированной антигипертензивной терапии [5]. В этой связи гораздо больший интерес представляет оценка влияния разных комбинаций антигипертензивных препаратов на долгосрочную вариабельность АД. Опубликован метаанализ, в который был включен ряд исследований определенного дизайна [5]. Дизайн включенных в этот метаанализ исследований был следующим:

1) антигипертензивный препарат А vs комбинация антигипертензивных препаратов А+В;

2) антигипертензивный препарат А vs комбинация антигипертензивных препаратов АВ.

Оценивали эффект добавления антигипертензивного препарата В к ранее назначенным любым другим антигипертензивным лекарственным средствам. Обнаружено, что только добавление АК к другим антигипертензивным препаратам обеспечивает значительное и достоверное снижение вариабельности САД (рис. 4) [5]. Добавление других классов антигипертензивных препаратов (непетлевые диуретики, ИАПФ, БРА, β-АБ) достоверного влия-



ния на вариабельность САД не оказывало (см. рис. 4) [5]. Обращает внимание тот факт, что при этом β -АБ оказывали даже несколько больший эффект на уровень САД (-3,7 мм рт. ст., 95% ДИ -7,5--0,1 мм рт. ст.) по сравнению с АК (-3,3 мм рт. ст., ДИ -5,4--1,2 мм рт. ст.); см. рис. 4. Результаты этих же исследований были проанализированы по-другому. Теперь оценивали препарат А: изменится или не изменится вариабельность САД при добавлении к нему любых других антигипертензивных препаратов. Выявлено, что добавление любых других классов антигипертензивных медикаментов (диуретиков, β -АБ, ИАПФ, БРА) к АК не приводит к снижению вариабельности САД между визитами (VR, 1,06; 0,83–1,34, $p=0,6469$), хотя уровень САД, естественно, снижается (-5,8 мм рт. ст.) [5]. Напротив, добавление любых других антигипертензивных препаратов к ИАПФ обеспечивало достоверное снижение вариабельности САД между визитами (VR, 0,72; 0,61–0,86, $p=0,0003$, Δ уровня САД=-4,7 мм рт. ст.) [5]. Добавление других антигипертензивных лекарств к диуретикам, β -АБ, БРА не приводило к достоверным изменениям вариабельности САД (диуретики, VR, 0,83, 0,59–1,16; β -АБ, VR, 0,81, 0,53–1,25; БРА, VR, 0,93, 0,80–1,07) [5].

В то же время в литературе отсутствуют данные о влиянии антигипертензивных препаратов из разных групп на внутривизитную вариабельность АД. Это определило проведение российской программы «ВАРИАЦИЯ», в которой приняли участие более 400 врачей из 45 городов России. Целью данной наблюдательной программы была оценка влияния препарата амлодипин (Нормодипин®, «Гедеон Рихтер») у пациентов с гипертонической болезнью на уровень АД и внутривизитную вариабельность АД в условиях реальной клинической практики. Всего были отобраны данные по более чем 4 тыс. больных АГ, которым лечащий врач добавил амлодипин в связи с тем, что на фоне текущей антигипертензивной терапии не было достигнуто целевое АД (менее 140/90 мм рт. ст.). В настоящий анализ, который является пилотным, включены результаты 1500 пациентов. Доза амлодипина выбиралась на усмотрение лечащего врача. Дигидропиридиновый АК (амлодипин) был выбран потому, что, по литературным данным (см. выше), он достоверно уменьшает межвизитную вариабельность АД как в монотерапии, так и при присоединении к любым другим классам антигипертензивных препаратов. Срок наблюдения в программе – 1 мес.

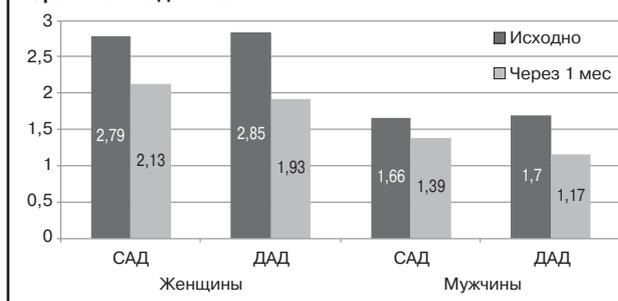
Критерии включения в программу:

1. Письменное предоставление информированного согласия на обработку данных.
2. Возраст больных 40–75 лет.
3. Гипертоническая болезнь II и III стадии и АД \geq 140/90 мм рт. ст. на фоне медикаментозной антигипертензивной терапии.

Критерии не включения:

1. Клинически значимое (по мнению врача) заболевание сердца, сосудов, эндокринной системы (СД типа 1 и 2 при уровне гликированного гемоглобина более 7%), крови, печени, иммунологическое заболевание, нарушение обмена веществ, заболевания легких, гематологические, психические и неврологические заболевания.
2. Злокачественная опухоль в анамнезе за последние 5 лет.
3. Хирургическая операция в течение предыдущих 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций).
4. Злоупотребление лекарствами или алкоголем в анамнезе.
5. Гиперчувствительность к исследуемому препарату.
6. АВ-блокада 2 и 3-й степени, синдром слабости синусового узла, частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин или более 100 уд/мин.
7. Поздние стадии нарушения периферического кровообращения.
8. Одновременный прием или прием в течение предшествующих 3 мес какого-либо лекарственного средства, находящегося на стадии клинического испытания.

Рис. 5. Снижение вариабельности САД и ДАД на фоне терапии амлодипином.



9. Использование каких-либо других антигипертензивных лекарственных средств в ходе исследования. Разрешается использование по потребности клофелина и/или каптоприла, и/или нифедипина не чаще 1 раза в неделю.

10. Прием дигидропиридиновых АК (кроме нифедипина короткого действия не чаще 3 раз в неделю) в течение как минимум 12 нед до включения в программу.

11. Одновременный прием системных глюкокортикостероидов и других лекарственных средств, повышающих АД.

В этот фрагмент программы включены данные 1500 больных в возрасте от 39 до 84 лет, из них 37,1% мужчин, 62,9% женщин с достигнутой степенью АГ 1–3. Из них с АГ 1-й степени – 77%, 2-й степени – 20%, 3-й степени – 3%. До назначения амлодипина монотерапию получали 39%, 52% больным ранее была назначена комбинация из 2 антигипертензивных препаратов, и 9% пациентов принимали 3 антигипертензивных препарата.

Доза амлодипина 10 мг была назначена 61% больных, 5 мг – 37%, а 2% пациентов врачи прописали амлодипин в дозе 2,5 мг.

Исходно средний уровень САД составил $158,7 \pm 5,7$ мм рт. ст., через 1 мес отмечено его достоверное ($p < 0,0001$) снижение до $131,0 \pm 2,4$ мм рт. ст. ($-27,7 \pm 4,8$ мм рт. ст.). ДАД снизилось с $93,0 \pm 1,9$ до $80,3 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($-12,7 \pm 3,0$ мм рт. ст., $p < 0,0001$). Достижение целевого АД через 1 мес приема амлодипина зафиксировано у 74% больных.

Вариабельность САД достоверно ($p < 0,05$) снизилась с $3,10 \pm 0,17$ до $2,56 \pm 0,34$ мм рт. ст. ($-0,539 \pm 0,017$ мм рт. ст.), а ДАД – с $2,57 \pm 0,09$ до $1,91 \pm 0,13$ мм рт. ст. ($-0,658 \pm 0,009$ мм рт. ст., $p < 0,05$).

Поскольку ранее было выявлено, что влияние дигидропиридиновых АК на вариабельность АД является дозозависимым [4, 5], мы проанализировали внутривизитную вариабельность АД в данной популяции больных в зависимости от назначенной дозы амлодипина 5 или 10 мг (1 и 2-я подгруппы соответственно). Исходная вариабельность САД у больных в 1-й подгруппе составила $2,05 \pm 0,009$ мм рт. ст., через 1 мес она достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась до $1,32 \pm 0,011$ мм рт. ст. ($-0,73 \pm 0,008$ мм рт. ст.), тогда как у пациентов 2-й подгруппы исходно она была больше – $2,40 \pm 0,013$ мм рт. ст., через 1 мес она также достоверно снизилась – до $1,59 \pm 0,011$ мм рт. ст. ($-0,81 \pm 0,010$ мм рт. ст.). Различия между группами в степени влияния разных доз амлодипина на вариабельность САД недостоверны.

Вариабельность ДАД у пациентов 1-й группы достоверно не изменилась через 1 мес лечения (исходно $2,31 \pm 0,46$ мм рт. ст., через 1 мес – $2,1 \pm 0,19$ мм рт. ст.). В то же время у больных 2-й группы отмечено достоверное снижение вариабельности ДАД (исходно $1,59 \pm 0,002$ мм рт. ст., через 1 мес – $1,27 \pm 0,008$ мм рт. ст., $-0,32 \pm 0,002$ мм рт. ст.), и, таким образом, различия между группами статистически достоверны.

Мы также проанализировали внутривизитную вариабельность у больных АГ в зависимости от пола. Представляет интерес тот факт, что исходные значения вариабельности САД и ДАД у женщин ($2,79 \pm 0,027$ и $2,85 \pm 0,017$ мм рт. ст. соответственно) были достоверно выше, чем у мужчин ($1,66 \pm 0,009$ и $1,70 \pm 0,006$ мм рт. ст. соответственно). На фоне терапии амлодипином у лиц обоего пола выявлено достоверное снижение вариабельности как САД

(до $2,13 \pm 0,008$ у женщин и до $1,39 \pm 0,002$ мм. рт. ст. у мужчин), так и ДАД (до $1,93 \pm 0,005$ у женщин и до $1,17 \pm 0,003$ мм рт. ст. у мужчин); рис. 5.

Таким образом, амлодипин в дозе 5–10 мг уже через 1 мес лечения достоверно снижает внутривизитную вариабельность САД и ДАД у лиц обоего пола. Его влияние на краткосрочную вариабельность ДАД имеет дозозависимый характер.

Сведения о побочных эффектах, приведенные в амбулаторных картах, позволяют констатировать наличие отеков нижних конечностей в 2,1% случаев (32 больных, все – на дозе 10 мг амлодипина), сведений о других побочных эффектах в медицинской документации не представлено.

Литература

1. Roibwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.

2. Sever PS, Dablof B, Poulter NR et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens* 2001; 6: 1139–47.

3. Dablof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentral randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

4. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Roibwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906–15.

5. Roibwell PM, Webb AJS. Effect of Dose and Combination of Antihypertensives on Interindividual Blood Pressure Variability: A Systematic Review. *Stroke* 2011; 42: 2860–5.

6. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российский рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.

Полиморфизм гена альдостеронсинтазы у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца при различной массе миокарда левого желудочка

Д.А. Яхонтов¹, Д.А. Деришева¹, Л.Ф. Гуляева²

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

²ФГБУ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН, Новосибирск

Резюме

Цель исследования – оценка взаимосвязи уровней альдостерона и натрийуретического пептида (НУП) плазмы с вариантами полиморфизма гена альдостеронсинтазы у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) при различной массе миокарда левого желудочка.

Материалы и методы. Обследованы 63 мужчины с АГ в сочетании с ИБС; в том числе 32 с признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца и 31 мужчина с нормальным индексом массы миокарда левого желудочка. Оценивали концентрации альдостерона и НУП плазмы во взаимосвязи с характером полиморфизма гена альдостеронсинтазы.

Результаты. Установлено, что генотип CYP11B2 T/C ассоциирован с повышением уровня альдостерона и признаками ГЛЖ. Уровень НУП плазмы в группе больных с ГЛЖ было в 2,1 раза выше, чем в группе лиц с нормальным индексом массы миокарда левого желудочка. Для больных с ГЛЖ характерны: генотип CYP11B2 T/C (62,5% случаев), выявление аллели T (в 1,3 раза чаще, чем у пациентов без ГЛЖ) и более редкие, чем при нормальной массе миокарда, вариант CYP11B2 T/T, а также выявление аллели C.

Заключение. У пациентов с АГ и ИБС целесообразным представляется внедрение в практику популяционного генетического анализа для оценки вероятности формирования ГЛЖ на ранних этапах заболевания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, натрийуретический пептид, альдостерон, полиморфизм генов, гипертрофия миокарда левого желудочка.

Aldosterone synthase gene polymorphism in patients with hypertension combined ischemic heart disease with in various left ventricular mass

DA.Yahontov, DA.Derisheva, LF.Gulyaeva

Summary

Study purpose – assessment of the relationship of levels of aldosterone and natriuretic peptide plasma aldosterone synthase gene polymorphism variants in patients with coronary heart disease (CHD) in combination with arterial hypertension (AH) at different left ventricular mass.

Materials and methods. The study involved 63 male with hypertension and CHD; there were 32 men with signs of left ventricular hypertrophy (LVH) and 31 men with coronary artery disease with hypertension with a normal index of left ventricular mass. Evaluated the concentrations of aldosterone and plasma natriuretic peptide (NUP) in the relationship with characteristic of aldosterone synthase gene polymorphism.

Results. It is established that the genotype CYP11B2 T/C of is associated with increased levels of aldosterone and signs of left ventricular hypertrophy. The level of LVC in the signs of LVH group was 2,1 fold higher than in patients without LVH. For patients with evidence of left ventricular hypertrophy is characterized by: the genotype of CYP11B2 T/C (62,5% of cases), the identification of the T allele (1,3 times more likely than patients without evidence of LVH) and more rarely than with normal index of left ventricular mass occurs variant CYP11B2 T/T and more rarely prevalent allele C.

Conclusion. In patients with coronary artery disease and hypertension, it is reasonable to implement in practice population genetic analysis to assess the probability the formation of left ventricular hypertrophy in the early stages of the disease.

Key words: coronary heart disease, arterial hypertension, natriuretic peptide, aldosterone, gene polymorphism, heart left ventricle myocardial hypertrophy.

Сведения об авторах

Яхонтов Давид Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. курсом доказательной медицины каф. госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО НГМУ

Деришева Дарья Александровна – аспирант каф. госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО НГМУ

Гуляева Людмила Федоровна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярных механизмов канцерогенеза ФГБУ НИИМБ СО РАН

Введение

В настоящее время в Российской Федерации складывается неблагоприятная ситуация в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, коэффициенты смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в нашей стране в 3 раза превышают среднеевропейские показатели [1, 2]. Важнейшим фактором, повышающим риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ИБС и артериальной гипертензии (АГ), является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [3, 4].

Сложность определения прогноза при ИБС в сочетании с АГ вынуждает к разработке новых моделей стратификации риска у данной категории больных. Ценную информацию в отношении прогноза при этом может дать определение уровня натрийуретического пептида (НУП) и альдостерона в плазме крови данной категории больных, что было подтверждено в ряде клинических исследований [5–7]. Необходимо отметить, что в многочисленных исследованиях показана связь повышения уровня НУП и клинико-функциональных показателей у больных с ИБС. Продемонстрирована взаимосвязь тяжести поражения коронарных артерий и уровня НУП в крови [8]. Установлено, что уровень НУП может свидетельствовать не только о тяжести атеросклеротического поражения у больных со стабильной ИБС, но и дает возможность прогнозировать неблагоприятные исходы у этой группы больных [9]. Ключевую роль в развитии и прогрессировании ГЛЖ играет гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с повышением уровня ее основных гормонов, в том числе альдостерона, которому как независимому фактору развития и прогрессирования кардиоваскулярных повреждений стали уделять внимание сравнительно недавно, когда были открыты минералокортикоидные рецепторы, локализованные в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов сердца [10]. Также общепризнанным является то, что в возникновении ГЛЖ при АГ и ИБС велика роль генов-модификаторов, генов симпатoadrenalовой системы, компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гена, образующего альдостерон, гена НУП [1, 11, 12]. Несмотря на то что среди больных с повышенной массой миокарда ЛЖ большинство составляют лица с сочетанием ИБС и АГ, взаимосвязь этих особенностей с определенными генетическими маркерами окончательно не установлена и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования – оценка взаимосвязи уровней альдостерона и НУП плазмы с вариантами полиморфизма гена альдостеронсинтазы у больных с ИБС в сочетании с АГ при разной массе миокарда ЛЖ.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер». Обследованы 63 больных (мужчины в возрасте 40–65 лет; средний возраст $55,8 \pm 0,9$ года) с АГ в сочетании со стабильной стенокардией I–III функционального класса. У всех больных имела место III стадия гипертонической болезни. Все пациенты дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения (Женева, 1993).

Критерии исключения: сахарный диабет типа 2, нарушение функции щитовидной железы, острый коронарный синдром давностью до 6 мес, постинфарктная аневризма ЛЖ, постоянная форма фибрилляции предсердий, хроническая сердечная недостаточность более II функционального класса NYHA, ожирение выше 2-й степени, выраженная анемия, тяжелая легочная гипертензия и другие клинически значимые сопутствующие заболевания.

Больные были разделены на 2 группы: 1-ю составили 32 пациента с признаками ГЛЖ (средний возраст $56,3 \pm 0,5$ года), среднее значение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) – $165 \pm 3,5$ г/м²; во 2-ю группу был включен

31 мужчина с ИБС и АГ (средний возраст – $55,4 \pm 0,6$ года) с нормальным ИММЛЖ ($113,8 \pm 0,8$ г/м²).

Было выполнено комплексное клиническое обследование с применением инструментальных и лабораторных методов, в том числе оценены концентрации альдостерона и мозгового НУП плазмы. Концентрацию N-терминального фрагмента предшественника мозгового НУП (NT-proBNP) и альдостерона крови определяли иммуноферментным методом. Генетические методы исследования включали в себя определение полиморфизма гена альдостеронсинтазы с помощью метода полимеразной цепной реакции.

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи пакета программ Statistica для Windows 7.0. Определение достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 , для оценки различий значений количественных показателей в разных группах применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок (после проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова–Смирнова) или непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Количественная характеристика выраженности связи клинических показателей с характером генотипа определялась путем проведения корреляционного анализа с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (R). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Анализ распределения частот генотипов по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 показал, что из общей выборки 63 больных 30 (47,6%) имели генотип T/C, 11 (17,4%) – генотип C/C и 22 (34,9%) – генотип T/T. Аллель T встречалась в 58,7%, аллель C – 41,3% случаев (табл. 1).

Сравнительная оценка распределения больных с ИБС и АГ по этим генотипам в сравниваемых группах показала, что в 1-й группе у абсолютного большинства больных выявлен генотип CYP11B2 T/C – в 62,5% случаев, а во 2-й группе частота встречаемости данного генотипа была значительно ниже – 32,3% ($p < 0,05$). В то же время во 2-й группе больных достоверно чаще ($p < 0,05$) встречался вариант CYP11B2 T/T – у 48,4%, а среди больных с ГЛЖ данный генотип встречался в 3 раза реже – только у 15,6% обследованных ($p < 0,005$). Частота обнаружения генотипа CYP11B2 C/C существенно не различалась в сравниваемых группах и составила у пациентов с ГЛЖ 21,9%, а в группе больных без ГЛЖ – 19,3% ($p > 0,005$); также в группе лиц с ГЛЖ по сравнению с больными без признаков ГЛЖ чаще встречалась аллель T (64,5% против 46,8%; $p < 0,05$), в то время как аллель C достоверно чаще встречалась в группе больных с нормальным индексом массы миокарда по сравнению с больными с ГЛЖ (53,2% и 35,5% соответственно; $p < 0,05$); табл. 2.

Оценка зависимости уровней систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) от нуклеотидного полиморфизма показала, что пациенты с генотипом CYP11B2 T/C имеют достоверно более высокий уровень САД и ДАД по сравнению с лицами с генотипом CYP11B2 C/C и CYP11B2 T/T независимо от наличия ГЛЖ (табл. 3).

Был проведен анализ ассоциаций полиморфизма C-344T гена альдостеронсинтазы с учетом основных эхокардиографических параметров. Так, у больных с ГЛЖ с генотипом CYP11B2 T/C диаметр аорты был значимо ($p < 0,05$) больше, чем у больных с другими генотипами. Также у пациентов данной группы отмечалось увеличение от-

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей C-344T полиморфного гена CYP11B2 у больных с ИБС в сочетании с АГ

Аллели, n (%)		Генотипы, n (%)		
C	T	T/C	C/C	T/T
52 (41,3%)	74 (58,7%)	30 (47,6%)	11 (17,4%)	22 (34,9%)

носителем больных с иным генотипом значений фракции выброса (ФВ) и фракции укорочения ($p < 0,05$) и достоверно увеличение значений показателей ММЛЖ и ИММЛЖ.

Сопоставление концентраций альдостерона и НУП с ИММЛЖ показало, что уровень альдостерона у лиц с ГЛЖ был на 39,4% выше ($p = 0,007$), чем при нормальном ИММЛЖ, хотя абсолютные значения уровня альдостерона оставались в пределах нормы в обеих группах больных. Концентрация НУП в группе лиц с ГЛЖ была в 2,1 раза выше ($p = 0,001$), чем у пациентов без ГЛЖ. Несмотря на то что средние значения данного показателя в группах укладывались в рекомендуемый референсный интервал, у 16,1% больных с ГЛЖ был установлен повышенный уровень НУП более 200 пг/мл, а среди пациентов без ГЛЖ было выявлено аналогичное увеличение показателя лишь в 6,25% случаев (см. рисунок).

Изучение зависимости концентраций альдостерона у больных АГ от генотипа позволило выявить его существенное увеличение при генотипе СУР11В2 Т/С до $140,5 \pm 3,9$ пг/мл (табл. 4), что было значимо ($p < 0,05$) выше, чем при генотипах СУР11В2 С/С – $90,0 \pm 1,3$ пг/мл и СУР11В2 Т/Т – $93,8 \pm 0,7$ пг/мл. В то же время достоверных отличий по уровню альдостерона между группами больных с генотипами СУР11В2 С/С и СУР11В2 Т/Т выявлено не было (независимо от ИММЛЖ), к тому же данные взаимосвязи не зависели от ИММЛЖ.

Сравнение уровней НУП показало, что у больных с генотипом СУР11В2 Т/С значение данного показателя составило $131 \pm 7,4$ пг/мл, а у пациентов с генотипами СУР11В2 С/С и СУР11В2 Т/Т было достоверно ниже ($p < 0,05$), соответственно $57,8 \pm 5,1$ и $59,3 \pm 4,9$ пг/мл независимо от ИММЛЖ.

Полученные данные позволили сделать предположение о наиболее неблагоприятном сочетании параметров, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с генотипом СУР11В2 Т/С.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие ряда взаимосвязей концентраций НУП и альдостерона с клиническими и лабораторными параметрами. Так, прослежена значимая отрицательная корреляция индекса массы тела с уровнем альдостерона ($R = -0,21$), положи-

тельная связь альдостерона с параметрами эхокардиографии: ударный ($R = 0,25$) и конечно-диастолический ($R = 0,50$) объемы. Выявлены значимые положительные корреляции концентрации НУП с индексом массы тела, показателями САД ($R = 0,35$) и ДАД ($R = 0,28$), стажем АГ ($R = 0,26$), ударным ($R = 0,53$) и конечно-диастолическим объемами ЛЖ ($R = -0,50$). Закономерным представляется и обнаружение значимых коэффициентов корреляции Спирмена умеренной силы с показателями, свидетельствующими о наличии признаков ГЛЖ у больных с ИБС и АГ: межжелудочковая перегородка ($R = 0,32$), ММЛЖ ($R = 0,36$) и ИММЛЖ ($R = 0,33$).

Результаты корреляционного анализа свидетельствовали также о наличии ряда значимых связей показателей клинического обследования больных с ИБС и АГ с вариантами полиморфизма генов. Так, при генотипе СУР11В2 Т/С обнаружена положительная связь с наличием признаков ГЛЖ ($R = 0,30$) и концентрацией альдостерона ($R = 0,31$). Корреляция наличия генотипа СУР11В2 Т/С со значением ФВ была менее выраженной ($R = 0,26$), но коэффициент Спирмена был достоверным ($p < 0,05$).

Наличие генотипа СУР11В2 С/С было отрицательно связано с уровнем ФВ, хотя эта связь оказалась слабой ($R = -0,25$), но значимой. Более выраженной, также отрицательной, была корреляция уровня фракции укорочения с данным генотипом ($R = -0,34$).

Генотип СУР11В2 Т/Т был связан с наличием ГЛЖ; корреляция отрицательная, коэффициент корреляции значимый и максимальный среди всех выявленных корреляционных связей ($R = -0,41$). Также данный генотип был отрицательно ассоциирован с такими показателями эхокардиографического исследования, как задняя стенка ЛЖ, межжелудочковая перегородка и ИММЛЖ, однако сила связи была в этих случаях несколько меньше, хотя значения R были достоверными и составили соответственно $-0,27$, $-0,27$ и $-0,31$.

Обсуждение результатов

Проведенные исследования показали, что распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса С-344Т гена альдостеронсинтазы в группах больных с

Таблица 2. Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса С-344Т гена альдостеронсинтазы у больных с ИБС и АГ с разной массой миокарда

Генотип/аллель	1-я группа (n=32)		2-я группа (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
СУР11В2 Т/С	20	62,5	10	32,3*
СУР11В2 Т/Т	5	15,6	15	48,4*
СУР11В2 С/С	7	21,9	6	19,3*
СУР11В2 Т	40	64,5	30	46,8
СУР11В2 С	22	35,5	34	53,2

*Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 .

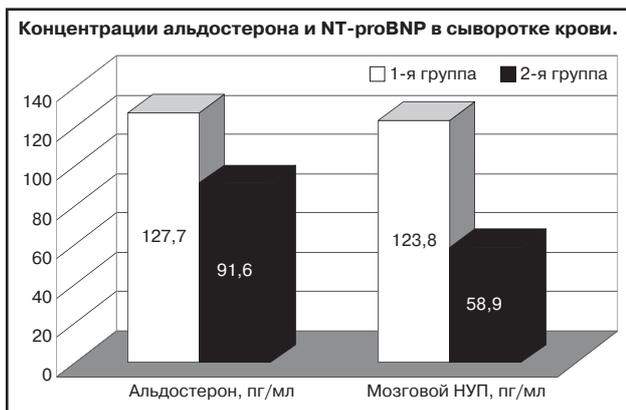
Таблица 3. Уровень САД и ДАД в зависимости от генотипа у больных с ИБС в сочетании с АГ, М±m

Показатель, мм рт. ст.	СУР11В2 Т/С (n=30)	СУР11В2 С/С (n=11)	СУР11В2 Т/Т (n=22)
САД	142,8±2,3	134,5±2,1*	133,4±2,2**
ДАД	91,5±1,2	86,2±1,4	81,3±1,6

Здесь и далее в табл. 4: *различия достоверны ($p < 0,05$) по U-критерию Манна–Уитни между группами больных с генотипом СУР11В2 Т/С и генотипом СУР11В2 С/С; **различия достоверны ($p < 0,01$) между группами больных с генотипом СУР11В2 Т/С и генотипом СУР11В2 Т/Т.

Таблица 4. Концентрации альдостерона и НУП в зависимости от генотипа, М±m, Me (Q25; Q75)

Показатели	СУР11В2 Т/С (n=30)	СУР11В2 С/С (n=11)	СУР11В2 Т/Т (n=22)
Альдостерон, нг/мл (N=14-193)	140,5±3,9 117,8 (96,7; 157,5)	90,0±1,3* 90,0 (64,0; 107,4)	93,8±0,7** 87,4 (65,3; 118,8)
НУП, пг/мл (N=0-200)	131,0±7,4 104,6 (92,8; 149,3)	57,8±5,1* 56,1 (42,0; 71,5)	59,3±4,9** 57,3 (44,1; 76,2)



ИБС в сочетании с АГ соответствовало таковому у европеоидов [4]. Ген альдостеронсинтазы отнесен к генам-кандидатам в развитии ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Предпосылками к поиску генетических маркеров ГЛЖ и ремоделирования сосудов послужили данные клинических и экспериментальных исследований. Было установлено, что ГЛЖ достаточно часто распространена среди лиц, у которых нет гемодинамических причин к ее развитию [13]; у нормотензивных лиц с отягощенной по АГ наследственностью наблюдаются более высокие значения ММЛЖ, чем в контроле [14], у больных АГ, так же как и в общей популяции, отмечается наследование предрасположенности к ГЛЖ [15]. Полученные данные свидетельствовали о том, что генотип CYP11B2 T/C ассоциирован с повышением уровня альдостерона и признаками ГЛЖ, в то время как при генотипе CYP11B2 T/T, напротив, эти сдвиги отмечаются значительно реже.

В настоящее время установлено, что альдостерон и ангиотензин II вызывают гиперпродукцию коллагена в миокарде, а катехоламины и ангиотензин I способствуют развитию вазоконстрикции, в свою очередь, все эти сдвиги участвуют в патогенезе как ИБС, так и АГ [11, 17]. Результаты исследований последних десятилетий позволили в 1991 г. Dzau и Braunwald предложить схему «сердечно-сосудистого континуума», представляющую из себя цепь связанных между собой событий, начиная от факторов риска (включающих и АГ) и заканчивающихся терминальной хронической сердечной недостаточностью [2].

Экспрессия совокупности генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы реализуется в фенотипе высоким уровнем АД, ГЛЖ, электрокардиографическими изменениями, утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий [16]. Полученные нами данные подтверждают, что использование генетических маркеров у больных с ИБС и АГ поможет выделить группу лиц, требующих более «агрессивного» ведения и более пристального последующего наблюдения. Следует согласиться с М.А.Евдокимовой (2011 г.), что такой подход эффективнее учета одиночных параметров, при этом возможность включения генетических факторов в модели стратификации риска необходимо подтвердить исследованиями, проведенными с участием больных российской популяции [17].

Результаты проведенных исследований со всей очевидностью подтверждают необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению больных с ИБС и АГ с использованием расширенного арсенала современных диагностических методов. Этот аспект следует учитывать при создании стандартов медицинской помощи и протоколов ведения больных.

Заключение

Генотип CYP11B2 T/C гена альдостеронсинтазы имеют 46,7% больных с ИБС в сочетании с АГ независимо от величины ИММЛЖ. Для больных с ГЛЖ характерны: генотип CYP11B2 T/C (62,5%) и наличие аллели T, выявленной в 1,3 раза чаще, чем у больных с нормальным ИММЛЖ. При этом у больных с ГЛЖ в 3 раза реже встречается вариант генотипа CYP11B2 T/T и в 1,5 раза реже выявляется аллель C.

У больных АГ в сочетании с ИБС с генотипом CYP11B2 T/C концентрация НУП в 2,5 раза выше, чем у больных с генотипами CYP11B2T/T и CYP11B2 C/C; генотип CYP11B2 T/C ассоциирован с повышением уровня альдостерона независимо от ИММЛЖ.

Внедрение в практику популяционного генетического анализа представляется актуальным для оценки вероятности формирования ГЛЖ у больных с сочетанием ИБС и АГ, в связи с тем что регресс ГЛЖ связан с улучшением прогноза.

Литература

1. Бойцов С.А., Уриновский А.М., Кузнецов Р.Л., Поздняков Ю.М. Структура факторов риска, пораженных органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. Кардиология. 2009; 4: 19–24.
2. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Поздняков Ю.М. Профилактическая кардиология. Руководство для врачей. М, 2007; с. 213.
3. Минушкина Л.О., Бражчик В.А., Затеищников Д.А. и др. Генетические предикторы гипертрофии левого желудочка: играет ли роль полиморфизм генов ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом. Кардиология. 2003; 12: 71–5.
4. Kumar R, Nejjati Zadeh A, Gupta M et al. The epistasis between vascular homeostasis genes is apparent in essential hypertension. *Atherosclerosis* 2012; 220 (2): 418–24.
5. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнева И.С. Мозговой натрийуретический пептид – современный биомаркер хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2008; 6: 62–9.
6. Шрейдер Е.В., Шахнович Р.М., Босых Е.Г., Руда М.Я. Особенности динамики и прогностическая ценность определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом. Кардиология. 2010; 2: 15–20.
7. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 345–53.
8. Sakai H, Tsutamoto T, Ishikawa C et al. Direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP secretion and extent of coronary artery stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71 (4): 499–505.
9. Ndrepepa G, Braun S, Niemoller K et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Stable Angina. *Circulation* 2005; 112: 2102–7.
10. Weber KT, Sun Y, Wodi LA et al. Toward a broader understanding of aldosterone in congestive heart failure. *JRAAS* 2003; 4: 155–63.
11. Дзяк Г.В., Колесник Т.В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензивной системы у больных с гипертонической болезнью. Укр. кардиол. журн. 2008; 2: 37–43.
12. Xin Y, Song X, Xue H et al. A common variant of the eNOS gene (E298D) is an independent risk factor for left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117 (2): 67–73.
13. Schirmer H, Lumde P, Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in general population. *The Tomso Study. Eur Heart J* 1999; 20: 429–38.
14. Mo R, Nordrebaug JE, Omvik P et al. Prehypertensive changes in cardiac structure and function in offsprings of hypertensive families. *Blood pressure* 1995; 4: 16–22.
15. Schunkert H, Bryckel U, Hengstenberg C et al. Familial predisposition of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1685–91.
16. Klomchan T, Supomsubai V, Wacharasindhu S et al. Novel CYP11B2 mutation causing aldosterone synthase (P450c11AS) deficiency. *Eur J Pediatr* 2012; 171 (10): 1559–62.
17. Евдокимова М.А., Асейчева О.Ю., Бакланова Т.М. Прогностическая значимость уровня мозгового натрийуретического пептида и генетических факторов у больных, перенесших острый коронарный синдром. Кардиология. 2011; 2: 26–33.

— * —

Практические аспекты применения фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертензии

М.Ю.Огарков¹, М.Н.Баранова¹, А.Е.Скрипченко²

¹ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава России;

²ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН

Резюме

Артериальная гипертензия – ведущая причина возникновения инфарктов и инсультов. Достижение целевого уровня артериального давления (АД) при артериальной гипертензии является основным условием оптимизации прогноза в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Для решения этой задачи значительная часть больных нуждаются в применении антигипертензивных препаратов, при этом у 70–80% целевой уровень АД может быть достигнут при использовании комбинированной терапии. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов повышают приверженность пациентов лечению и обеспечивают лучшую органопroteкцию. Новая фиксированная комбинация высокоселективного β-адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция амлодипина позволяет достичь целевого уровня АД у 82,5% больных при минимальной частоте побочных эффектов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, фиксированные комбинации, бисопролол, амлодипин, Конкор АМ.

Practical aspects of fixed combinations in the treatment of hypertension

M.Yu.Ogarkov, M.N.Baranova, A.E.Skripchenko

Summary

Hypertension is a leading cause of heart attacks and strokes. Reaching target blood pressure (BP) in hypertension is the main condition optimization outlook for cardiovascular morbidity and mortality. To solve this problem in a substantial portion of patients, who are in need of antihypertensive drugs, wherein 70–80% of the target blood pressure can be achieved using a combination therapy. Fixed combinations of antihypertensive drugs increase treatment compliance and provide better organ protection. The new fixed combination of highly selective β-blocker bisoprolol and the calcium antagonist amlodipine can achieve target BP levels in 82,5% of patients with a minimum frequency of side effects.

Key words: hypertension, combination therapy, fixed combinations, bisoprolol, amlodipine, Concor AM.

Сведения об авторах

Огарков Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, зав. каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ. E-mail: ogarmu@cardiokem.ru

Баранова Мария Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ. E-mail: baranov1944@yandex.ru

Скрипченко Алла Евгеньевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эпидемиологии ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН. E-mail: scripae@cardiokem.ru

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время является одним из ключевых факторов, оказывающих влияние на демографическую ситуацию в России. Распространенность АГ, превышающая 40% во взрослой популяции [1, 2], низкий уровень осведомленности населения о заболевании, отсутствие адекватного контроля артериального давления (АД) у значительной части пациентов ведут к формированию ассоциированных состояний, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезни, определяющих сверхвысокую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [3].

В рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) определена основная цель терапии АГ, которая заключается в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Для достижения положительного результата необходимо добиться снижения АД до целевого уровня и скорректировать все модифицируемые факторы риска, поражение органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния [4].

В рекомендациях РМОАГ (2010 г.) изложены основные принципы лечения АГ. Для медикаментозной терапии заболевания рекомендовано 5 основных классов антигипертен-

зивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотезина II (БРА), антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (β-АБ) и диуретики, а также 3 дополнительных, применение которых допускается только в составе комбинированной терапии (агонисты имидазолиновых рецепторов, α-адреноблокаторы и прямые ингибиторы ренина).

У больных низкого и среднего дополнительного риска начальная медикаментозная терапия может быть проведена препаратом одного из пяти основных классов АГП, но, если пациент относится к категории высокого или очень высокого риска, необходимо использовать не менее двух препаратов из разных классов. По данным многочисленных исследований, к числу которых относятся такие крупные проекты, как HOT, ALLHAT, LIFE, ASCOT-BPLA, более 3/4 больных АГ нуждаются в назначении комбинированной терапии для адекватного контроля АД [5–8]. Это обусловлено тем, что в возникновении и прогрессировании АГ участвуют разные патогенетические механизмы, и для эффективного их контроля необходимо применение препаратов, оказывающих влияние на различные пресорные системы [9]. Метаанализ 354 рандомизированных плацебо-

контролируемых исследований, проведенный M.Law и соавт., показал, что использование двух или более АГП в низких дозах дает меньшее количество побочных эффектов, нежели монотерапия препаратами в стандартных дозировках [10].

Отсутствие контроля АД у больных АГ чревато серьезными последствиями. Так, на 57% выше риск общей и на 75% – сердечно-сосудистой смертности, нежели у пациентов с достигнутым целевым уровнем АД [11].

В рекомендациях РМОАГ определены рациональные комбинации АГП, преимущественные показания к их назначению в зависимости от клинических ситуаций. Рациональные комбинации препаратов основных классов АГП включают следующие сочетания: ИАПФ + тиазидные диуретики; ИАПФ+АК; БРА + тиазидные диуретики; БРА+АК; β-АБ + тиазидные диуретики; β-АБ + дигидропиридиновые АК.

У больных с атеросклерозом сонных и коронарных артерий, ИБС, при наличии изолированной систолической АГ и у лиц пожилого возраста рациональной комбинацией является сочетание β-АБ и АК дигидропиридинового ряда. Кроме того, данная комбинация рекомендована для пациентов с тахикардиями. Повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных АГ ассоциируется с повышением риска разви-

тия сердечно-сосудистых заболеваний, ИБС и смерти от них [12, 13].

β -АБ, снижая АД, в состоянии эффективно контролировать ЧСС. Вместе с тем β -АБ – неоднородная по своим фармакологическим эффектам группа препаратов, единственным общим свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении β_1 -адренергических рецепторов. Основными требованиями, предъявляемыми к β -АБ, являются наличие β_1 -селективности, липофильных свойств, отсутствие внутренней симпатомиметической активности и длительность действия не менее 24 ч.

β_1 -Селективность – важнейшее качество β -АБ. Блокада β_1 -рецепторов, располагающихся преимущественно в сердце и почках, обеспечивает антиишемические и антигипертензивные эффекты. Блокада β_1 -рецепторов ассоциируется с возникновением побочных эффектов, таких как бронхо- и вазоконстрикция. Низкий уровень селективности в отношении β_1 -рецепторов ассоциируется с негативными метаболическими изменениями (нарушения углеводного и липидного обмена, гиперурикемия).

Высокоселективным β -АБ является бисопролол. Индекс β_1 -селективности равен у бисопролола 1:75, что значительно превышает аналогичный показатель у других представителей этого класса (индекс селективности атенолола – 1:35, метопролола – 1:20, пропранолола – 1,8:1). Это обеспечивает минимизацию побочных эффектов бисопролола в клинической практике. Применение бисопролола не оказывает существенного влияния на сопротивление периферических сосудов [14], бронхиальную проходимость [15], эректильную функцию [16], состояние липидного и углеводного обмена [17, 18]. Препарат характеризуется длительным периодом выведения, отсутствием внутренней симпатомиметической активности и является амфотильным, что при сохранении антифибрилляторных свойств, присущих липофильным β -АБ, обеспечивает двойной путь выведения. Бисопролол хорошо изучен при АГ [19, 20], эффективно контролирует гипертрофию левого желудочка [21], доказал свои лечебные свойства при ИБС [22] и хронической сердечной недостаточности [23].

Дигидропиридиновые АК, препятствуя проникновению ионов кальция в гладкомышечные клетки сердца и сосудов из экстрацеллюлярного пространства, оказывают выраженное сосудорасширяющее действие [24]. Наряду со снижением АД и уменьшением постнагрузки АК демонстрируют антиатеросклеротический и антитромботический эффекты. Амлодипин, препарат III поколения,

характеризуется сверхдлительным периодом полувыведения (от 36 до 52 ч). Однократный прием препарата в сутки обеспечивает его постоянную концентрацию в плазме крови и длительный контроль АД. Препарат хорошо изучен и является одним из самых назначаемых АГП в мире. Доказательная база амлодипина при АГ представлена исследованиями ALLHAT, ASCOT-BPLA и др. [6, 8].

Сопоставимые фармакокинетические характеристики бисопролола и амлодипина, взаимодополняющие эффекты при АГ дают основания для их сочетанного применения в комбинированной терапии заболевания. В настоящее время возможны как свободные сочетания бисопролола и амлодипина, так и их фиксированная комбинация (ФК) Конкор АМ.

Применение ФК имеет ряд неоспоримых преимуществ. Прежде всего это сокращение количества принимаемых препаратов, что обеспечивает повышение приверженности лечению [25, 26]. ФК позволяют в

кратчайшие сроки достичь целевого уровня АД, длительно его удерживать, достигая лучшего органопротективного эффекта и дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [27].

ФК бисопролола и амлодипина Конкор АМ недавно зарегистрирована в России. Предлагаются разные сочетания дозировок действующих компонентов: бисопролол 5 мг/амлодипин 5 мг; бисопролол 5 мг/амлодипин 10 мг; бисопролол 10 мг/амлодипин 5 мг; бисопролол 10 мг/амлодипин 10 мг. Это дает возможность дифференцированного назначения препарата в зависимости от исходного состояния пациента и степени АГ.

Доказательная база Конкора АМ представлена в исследовании R.Rana, A.Patil, 2008 [28]. В открытое проспективное исследование были включены 801 больной со 2-й степенью АГ. Пациенты получали ФК бисопролола (5 мг) и амлодипина (5 мг) в течение 4 нед. Больных счи-



тали ответившими на лечение, если к концу наблюдения у них был достигнут уровень систолического АД (САД) ниже 140 мм рт. ст., а диастолического АД (ДАД) – ниже 90 мм рт. ст. Исследование завершили 749 больных. На момент включения САД составляло в среднем $171,9 \pm 17,9$ мм рт. ст. К концу 1, 2 и 4-й недели наблюдения оно значительно снизилось: до $152,9 \pm 16,4$; $142,1 \pm 16,4$ и $134,3 \pm 10,1$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). ДАД в начале исследования в среднем составляло $103,9 \pm 9,6$ мм рт. ст., а к концу указанных сроков – $93,5 \pm 8,8$; $88,0 \pm 7,3$ и $83,4 \pm 6,2$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Первоначально средняя ЧСС составляла $83,3 \pm 9,6$ уд/мин. К концу 1, 2 и 4-й недели ЧСС демонстрировала значимую динамику: $78,3 \pm 7,2$; $75,8 \pm 6,8$ и $74,6 \pm 6,8$ уд/мин соответственно ($p < 0,0001$). К концу 4-й недели целевой уровень АД был достигнут у 82,5% участников исследования. Отличные и хорошие эффективность и переносимость были отмечены у 91,4%. Отек голеней отмечен в 8% случаев. Среди нежелательных явлений зафиксированы головная боль (4%), утомляемость (3%), судороги ног (3%) и сухость во рту (1%). Ни в одном случае эти явления не потребовали госпитализации больных или отмены препарата.

Конкор АМ получает распространение в российской терапевтической практике. Приводим 2 клинических примера применения препарата в лечении АГ.

1. Больная А. 57 лет в течение длительного времени страдает АГ высокой степени (САД до 200 мм рт. ст.). Имеют место ожирение 2-й степени, гипертриглицеридемия (2,35 ммоль/л), повышение сахара крови натощак – 6,3 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой – 8,3 ммоль/л. По электрокардиограмме ЧСС – 84 уд/мин. По эхокардиограмме – гипертрофия левого желудочка, фракция выброса – 62%. На фоне лечения ИАПФ и индапамидом целевых цифр АД достигнуть не удалось. На фоне лечения метформином в дозе 500 мг 2 раза в день уровень сахара оставался повышенным, дозу не удалось увеличить из-за диареи.

Согласно рекомендациям РМОАГ гипотензивная терапия неконтролируемой АГ высокого риска в сочетании с сахарным диабетом должна быть комбинированной. Комбинация ИАПФ с диуретиком у данной пациентки оказалась неэффективной. Учитывая высокую ЧСС, пациентке назначена ФК Конкор АМ (бисопролол 5 мг/амлодипин 10 мг). Эти препараты не влияют на углеводный и липидный обмен, а значит, применимы при метаболическом синдроме. Через 4 нед было достигнуто снижение АД до целевого уровня (136/84 мм рт. ст.), ЧСС – 64 уд/мин. Вместо метформина назначен препарат онглиза 5 мг/сут. Цифры сахара крови – в пределах 5,5–5,8 ммоль/л. Побочных эффектов препарат не вызвал.

2. Больной Г. 60 лет, длительное повышение АД, периодически до 200/100 мм рт. ст. Два года назад перенес инфаркт миокарда. В анамнезе – атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей с клиникой перемежающейся хромоты при ходьбе на длительные расстояния, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ (кашель по утрам с отхождением небольшого количества светлой мокроты). В последние 2 мес появились коронарные боли при умеренной физической нагрузке. Для лечения АГ больному назначались БРА и диуретик на фоне стандартной терапии ИБС. Целевых цифр АД не получено. Несмотря на перенесенный инфаркт миокарда и приступы стенокардии, β -АБ не назначались в связи с ХОБЛ и из опасения отрицательного влияния на кровоток в артериях нижних конечностей. Однако, как показано, высокоселективные β -АБ не только не ухудшают функцию внешнего дыхания, но и благоприятно влияют на прогноз пациентам с ХОБЛ. Селективные β -АБ не противопоказаны пациентам с поражением периферических артерий, а комбинация с АК будет дополнительно препятствовать вазоспазму.

Пациенту назначен Конкор АМ (бисопролол 5 мг/амлодипин 5 мг). Через 3 нед прекратились приступы сте-

нокардии, стабилизировалось АД на целевом уровне, явлений бронхоспазма и усугубления признаков перемежающейся хромоты не отмечено.

Таким образом, с появлением в России новой ФК Конкор АМ мы получили высокоэффективный АГП с отличным профилем переносимости. Основаниями для применения Конкора АМ у больных АГ являются потребность в комбинированной терапии, наличие сопутствующей ИБС и распространенного атеросклероза, метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ (в том числе у курильщиков), хроническая болезнь почек.

Литература

1. Оганов РГ, Тимофеева ТН, Колтунов ИЕ и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 1: 9–14.
2. Шальнова СА, Деев АД, Вихирева ОВ и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.
3. Здоровоохранение в России. 2011. Статистический сборник. М.: Росстат, 2011.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carrubbers SG et al. Effect of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. Lancet 1998; 351 (9118): 1755–62.
6. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). J Clin Hypertens 2002; 4 (6): 393–404.
7. Dablof B, Devereux RB, Kjedsen 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 (9311): 995–1003.
8. Dablof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood-Pressure-Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005; 366 (9489): 895–906.
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28 (12): 1462–536.
10. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood-pressure-lowering drugs: analysis of 354 randomized trials. BMJ 2003; 326 (7404): 1427.
11. Gu Q, Dillon C, Burt V, Gillum R. Association of antihypertensive treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension. Am J Hypertens 2010; 23: 38–45.
12. Singh BN. Increased heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. Eur Heart J Suppl 2003; 5 (Suppl. G): G3–G9.
13. Palatini P et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. Arch Intern Med 2002; 162: 2313–21.
14. Asmar RG, Keribuel JC, Girerd XJ, Safar ME. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamics in systemic hypertension. Am J Cardiol 1991; 68 (1): 61–4.
15. Dorow P, Bethge H, Tommesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in non-asthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. Eur J Clin Pharmacol 1986; 31 (2): 143–7.
16. Broekman CP, Yaensel SM, van de Ven LL, Slob AK. Bisoprolol and hypertension; effects on sexual function in men. J Sex Marital Ther 1992; 18 (4): 325–31.
17. Friitz G. Effects of bisoprolol on blood pressure and serum lipids in the long-term treatment of essential hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1993; 7 (Suppl. 2): 424.
18. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mebnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and haemoglobin A1 in non-insulin-dependent diabetics. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (Suppl. 11): S96–9.
19. Buhler FR, Berglund G, Anderson OK et al. Double-blind of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (Suppl. 11): 122–7.
20. Haasis R, Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). Eur Heart J 1987; 8 (Suppl. M): 103–13.

21. Goose P, Roudaut R, Herrero G, Dalloccbio M. Beta-blockers vs. angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effect on left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl. 5): 145–50.
22. DeMunck ED, Buchner-Moell D, van de Ven LL, Lie KI. Comparison of the safety and efficacy of bisoprolol versus atenolol in stable exercise-induced angina pectoris: a Multicenter International Randomized Study of Angina pectoris (MIRSA). *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (6): 870–5.
23. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353 (9146): 9–13.
24. Golan DE. Principles of pharmacology: the pathophysiological basis of drug therapy. 2nd ed. Philadelphia; London: Lippincott Williams & Wilkins 2008.
25. Dusing R. Optimizing blood pressure control through the use of fixed combination. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 321–5.
26. Blonde L, Wogen J, Kreilick C, Seymour A. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administrated with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 424–31.
27. Gupta A, Arshad S, Poulter N. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs: meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
28. Rana R, Patil A. Efficacy and Safety of Bisoprolol plus Amlodipine Fixed Dose Combination in Essential Hypertension. *The Indian Practitioner* 2008; 61 (4): 225–34.

Кандесартан в лечении артериальной гипертензии

Л.О.Минушкина

ФГБУ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва

Резюме

Кандесартан является селективным блокатором рецепторов ангиотензина II 1-го типа. Отличительными особенностями его фармакокинетики и фармакодинамики являются большая продолжительность антигипертензивного действия, высокая селективность и хорошая биодоступность препарата. В лечении артериальной гипертензии кандесартан способен эффективно предотвращать утренний подъем артериального давления. Для препарата свойственны церебро- и кардиопротективные эффекты, способность снижать риск появления новых случаев сахарного диабета. Препарат оказывается эффективным средством в лечении нефропатии разного генеза, в том числе и у больных с выраженным снижением функции почек. Метаболическая нейтральность, способность предотвращать развитие микро- и макроангиопатии позволяют рекомендовать этот блокатор рецепторов ангиотензина в лечении больных сахарным диабетом. Благоприятный профиль фармакокинетических свойств создает преимущество кандесартана в эффективности по сравнению с другими препаратами той же группы.

Ключевые слова: кандесартан, артериальная гипертензия, сахарный диабет.

Candesartan in treating hypertension

L.O.Minusbkina

Summary

Candesartan is a selective angiotensin II receptor blocker type 1. The distinctive features of its pharmacokinetics and pharmacodynamics are long duration of antihypertensive action, high selectivity and good bioavailability. In the treatment of hypertension, candesartan can effectively prevent morning rise in blood pressure. For preparation peculiar cerebro- and cardioprotective effects, the ability to reduce the risk of new cases of diabetes. The drug is effective in the treatment of nephropathy different genesis, including in patients with a marked reduction in renal function. Metabolic neutrality, the ability to prevent the development of micro- and macroangiopathy can recommend this angiotensin receptor blocker in the treatment of diabetic patients. Favorable profile of the pharmacokinetic properties of an advantage in efficacy of candesartan in comparison with other drugs of the same group.

Key words: candesartan, hypertension, diabetes.

Сведения об авторе

Минушкина Лариса Олеговна – проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ.
E-mail: minusbkina@mail.ru

Повышенный уровень ангиотензина II (АТ II) ассоциируется с более высоким уровнем артериального давления (АД), а также поражением сердца и почек, характерными для больных артериальной гипертензией (АГ), а кроме того, активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ведет к повышению риска развития инсульта, инфаркта миокарда и почечной недостаточности. Это обуславливает широкое использование разных блокаторов РАС в лечении АГ. К таким препаратам относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), прямые ингибиторы ренина. Активно ведется поиск новых возможностей воздействия на РАС. Изучаются возможности блокаторов альдостероновых рецепторов и альдостеронсинтазы, агонистов рецепторов ангиотензина 2-го типа (АТ₂-рецепторов).

Среди всех перечисленных групп БРА отличаются исключительно хорошей переносимостью, частота неблагоприятных эффектов при их применении, как правило, не превышает таковую при приеме плацебо. Настоящий обзор посвящен одному из представителей этой группы кандесартану.

Кандесартан, как и все БРА, является селективным блокатором АТ₁-рецепторов. Блокада этих рецепторов ведет к периферической вазодилатации и снижению АД, приводит к снижению активности симпатической нервной системы, увеличению образования оксида азота эндотелием, что создает дополнительную вазодилатацию. При

применении БРА концентрация АТ II возрастает. Это приводит к избыточной стимуляции АТ₂-рецепторов, которые опосредуют антипролиферативный эффект. Показано, что БРА эффективно уменьшают степень выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и уменьшают проявления фиброза миокарда за счет снижения синтеза коллагена. В почках отмечается некоторое уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), слабый натрийуретический эффект и нефропротективное действие за счет блокады пролиферации мезангиальных элементов. Кроме того, БРА снижают уровень альдостерона, что ведет к задержке калия.

Кандесартану циклосетил представляет собой пролекарство, подвергающееся гидролизу с образованием активной формы при всасывании в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность препарата – от 30 до 50%, на нее не влияет прием пищи, 60% препарата выводится почками в неизменном виде, около 40% метаболизируется в печени. В метаболизме кандесартана принимают участие ферменты цитохрома СYP2C9 [1].

Отличием кандесартана является его высочайшая селективность в отношении АТ₁-рецепторов. Его сродство к этому типу рецепторов в 10 тыс. раз больше, нежели сродство к АТ₂-рецепторам. Другим преимуществом кандесартана является его высокая биодоступность. Препарат хорошо и полно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови достигается к 3–4-му часу. Антигипертензивный эффект

начинает развиваться через 1 ч после приема препарата и продолжается до 24 ч. Переносимость препарата является очень хорошей, частота развития побочных эффектов крайне невелика.

Основным показанием к назначению кандесартана является лечение АГ и сердечной недостаточности. В лечении АГ используются дозы препарата от 8 до 32 мг/сут при однократном режиме назначения.

Эффективность кандесартана была доказана в ряде крупных клинических исследований. К наиболее известным относятся такие, как SCOPE, CHARM [2, 3], однако изучение свойств препарата активно ведется и в настоящее время.

Антигипертензивная эффективность

К преимуществам кандесартана в лечении АГ относится большая длительность его антигипертензивного действия. Это особенно важно для реальной клинической практики, так как препарат сохраняет свою эффективность даже при пропуске приема очередной дозы. В исследовании на группе из 312 больных АГ было проведено изучение длительности антигипертензивного действия кандесартана в дозе 8 и 16 мг/сут в монотерапии и сочетании с 12,5 мг гидрохлортиазида. Исследование остаточного действия проводилось на фоне 48-часового пропуска приема лекарства. Такой длительный перерыв в приеме препарата по данным суточного мониторинга не сопровождался значимым повышением АД [4].

Высокая длительность действия препарата позволяет эффективно контролировать с его помощью ночное АД. На группе из 254 больных АГ проанализировали влияние терапии кандесартаном в дозе 8 мг/сут на уровень ночного АД. Контроль за АД осуществлялся по данным суточного мониторинга. Оказалось, что терапия кандесартаном вызывает достоверное снижение уровня ночного АД и коррелирующее с ним снижение уровня мозгового натрийуретического пептида. Ночное АД снижалось одинаково при назначении кандесартана в утренние и вечерние часы [5].

В открытом исследовании оценили влияние кандесартана на утренний подъем АД. Препарат назначался больным, имеющим нормальные значения АД в течение дня и выше 135/85 мм рт. ст. в утреннее время. При отсутствии антигипертензивной терапии больные получали кандесартан или амлодипин. При лечении БРА терапию меняли на кандесартан. Оказалось, что кандесартан лучше, чем амлодипин и другие БРА, предотвращает раннее утреннее повышение АД. Кроме того, при лечении кандесартаном отмечалась тенденция к уменьшению частоты сердечных сокращений [6].

Интересны результаты исследования J-TOP, в котором изучали ассоциацию поражения органов-мишеней при АГ с суточным ритмом АД. В исследовании участвовали 450 больных, которые были разделены в зависимости от соотношения утреннего и вечернего АД на группы «утренней», «вечерней» и «смешанной» АГ. Кроме того, все больные рандомизировались для лечения кандесартаном с утренним и вечерним режимом приема. Через 6 мес лечения более значимым оказалось уменьшение протеинурии при приеме кандесартана в вечернее время (-45,7 и -34,5% соответственно). При раздельном анализе по группам оказалось, что наиболее эффективным было назначение кандесартана в вечернее время у больных утренней АГ [7].

Для лечения АГ могут быть использованы и высокие дозы кандесартана – до 32 мг/сут. В открытом исследовании, проводившемся на группе из 253 больных АГ II стадии, изучили эффективность применения кандесартана в дозе 32 мг/сут в монотерапии и сочетании с диуретиком. Монотерапия позволила нормализовать АД у 53,2% больных, комбинированная терапия – у 70,6% больных. Такая высокая доза препарата при этом хорошо переносилась [8].

Терапия кандесартаном позволяет увеличить толерантность больных АГ к физической нагрузке. На группе из

154 нелеченых больных АГ с ГЛЖ в плацебо-контролируемом исследовании оценили влияние терапии кандесартаном на толерантность больных к физической нагрузке. Доза препарата титровалась до достижения 32 мг/сут. На фоне лечения увеличилась доля больных, достигавших субмаксимальной частоты сердечных сокращений при нагрузочном тесте, увеличилось потребление кислорода, возросла общая продолжительность нагрузки [9].

Восточка зрения возможных протективных свойств кандесартана интересны результаты исследования CASE-J, в котором сравнивали эффективность кандесартана и амлодипина у больных АГ. В него были включены 4728 больных из группы высокого риска. Срок наблюдения за больными в исследовании составил 3,3 года. Снижение АД, общая смертность, риск основных сердечно-сосудистых событий у больных из группы кандесартана и амлодипина существенно не отличались. Однако риск сахарного диабета (СД) на фоне лечения кандесартаном снизился на 36% [10]. После окончания основной части исследования 2232 пациента согласились на продолжение наблюдения. Группа не отличалась существенно от основной когорты больных. В течение еще трех лет эти 2 препарата хорошо контролировали АД, риск основных сердечно-сосудистых исходов достоверно не отличался. Сохранялось достоверное снижение риска СД на фоне терапии кандесартаном на 29% [11].

В этом же исследовании при анализе подгруппы больных с избыточной массой тела на фоне лечения кандесартаном отмечено достоверное снижение общей смертности по сравнению с группой амлодипина, которое реализуется через снижение риска СД и связанных с ним осложнений [12].

Кроме того, было проведено сравнение влияния кандесартана и амлодипина на ГЛЖ и дисперсию интервала QT. При одинаковом снижении АД и одинаковом уменьшении массы миокарда левого желудочка только терапия кандесартаном приводила к уменьшению дисперсии интервала QT. У больных, лечившихся амлодипином, динамика дисперсии QT не выявлено [13].

Эффективность кандесартана при лечении больных АГ и ГЛЖ показана также в небольшом исследовании SARA. В него были включены 276 больных АГ. Динамика ГЛЖ оценивалась по динамике Корнельского произведения, а также по признаку Соколова–Лайона и произведению Соколова–Лайона. Максимальное уменьшение выраженности признаков гипертрофии миокарда на фоне применения кандесартана было выявлено у больных АГ с метаболическим синдромом, хотя исходные клинические характеристики, уровень АД, распространенность ГЛЖ у больных с и без метаболического синдрома достоверно не отличались [14].

В исследовании SCOPE было показано, что у больных АГ в возрасте старше 70 лет терапия БРА кандесартаном в дозе 8–16 мг/сут достоверно снижала риск нефатальных инсультов. Особенно значимым оказалось снижение риска инсульта при лечении БРА у больных изолированной систолической АГ. В этой подгруппе достигнуто снижение риска инсульта на 42% [1]. Длительное лечение кандесартаном позволяло замедлить развитие мнестико-интеллектуальных нарушений – снижения внимания, кратковременной памяти. Отмечалась тенденция к увеличению скорости запоминания [15].

Комбинированная терапия

Препараты из группы БРА в настоящее время часто назначаются в комбинированной терапии. К числу наиболее рациональных комбинаций относят сочетание БРА с тиазидными диуретиками или антагонистами кальция. С кандесартаном такие комбинации также приводят к дополнительной клинической эффективности.

В многоцентровом контролируемом исследовании НИJ-CREATE оценивали эффективность кандесартана у 2049 больных с ишемической болезнью сердца и АГ.

В группе кандесартана 335 больных получали антагонисты кальция: 170 – амлодипин и 165 – другие дигидропиридины. При анализе риска развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов оказалось, что сочетание амлодипина и кандесартана на 38% более эффективно, чем комбинация кандесартана с другими антагонистами кальция [16].

Рациональной также является комбинация кандесартана с гидрохлортиазидом. Это сочетание позволяет существенно усилить антигипертензивное действие и сохраняет хорошую переносимость лечения. В рандомизированном лечении было показано, что монотерапия кандесартаном с увеличением дозы препарата до 32 мг/сут создает снижение АД на 6,1/5,6 мм рт. ст., кандесартаном 32 мг и гидрохлортиазидом 12,5 мг/сут – на 13,0/8,8 мм рт. ст. и кандесартаном 32 мг и гидрохлортиазидом 25 мг/сут – на 15,5/10,0 мм рт. ст. [17].

В открытом наблюдательном исследовании СНПТ Triple T оценили эффективность комбинированной терапии кандесартаном 16 мг/сут и гидрохлортиазидом 12,5 мг/сут и монотерапии кандесартаном 32 мг/сут. В исследовании участвовали 4600 больных неконтролируемой АГ с дополнительными факторами риска. Комбинированную терапию получали 3337 больных, 1263 – высокие дозы кандесартана. Каждый режим терапии был эффективен и создавал снижение АД на $-28,5 \pm 13,8 / -14,2 \pm 9,4$ мм рт. ст. и $-29,73 \pm 15,3 / -14,1 \pm 9,6$ мм рт. ст. соответственно. Переносимость лечения была очень хорошей: частота побочных эффектов составила 0,8% в группе комбинированной терапии и 1,2% – в группе, получавшей высокие дозы кандесартана [18].

Применение кандесартана у больных СД

Пациенты с СД и АГ имеют наиболее высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. При лечении этой группы больных необходимо выбирать препараты не только с хорошей антигипертензивной эффективностью, но и не имеющие неблагоприятных метаболических реакций, а также обладающие органопротективными свойствами. Этими свойствами обладает кандесартан. Способность кандесартана создавать нефропротекцию и уменьшать проявления протеинурии у больных СД впервые была показана в исследованиях CALM I и CALM II [19]. Кроме того, у 48 больных, участвовавших в исследовании CALM II, была проведена оценка состояния уровня гликемического контроля и ГЛЖ на протяжении 1 года терапии. Выраженность ГЛЖ оценивалась с помощью тканевого доплеровского исследования. Контроль гликемии оценивали по уровню гликозилированного гемоглобина и фруктозамина. Оказалось, что уменьшение ГЛЖ не зависело от степени снижения АД, но было связано с контролем гликемии. В группе больных, у которых гликемический контроль улучшился, уменьшение ГЛЖ было достоверно более выраженным [20].

В другом исследовании на небольшой группе из 25 больных СД оценили влияние терапии небольшой дозой кандесартана (4 мг/сут) на экскрецию продуктов сложного окисления углеводов, липидов и микроальбуминурию (МАУ). Через 3 мес отмечена достоверная динамика МАУ, коррелировавшая с положительной динамикой маркеров перекисного окисления липидов. Возможно, это влияние опосредует и нефропротективные эффекты кандесартана [21].

У больных СД и протеинурией сравнили эффективность монотерапии кандесартаном и комбинированной терапии кандесартаном и амлодипином. Больные получали сначала кандесартан в дозе 8 мг/сут. Затем либо доза кандесартана увеличивалась до 12 мг/сут, либо к терапии добавлялся амлодипин 2,5 мг/сут. В группе монотерапии за 12 нед лечения альбуминурия уменьшилась на 40%, а в группе комбинированной терапии – на 9%. Таким образом, монотерапия кандесартаном оказалась более эффективной профилактикой нефропатии [22].

У больных СД типа 2 проанализировали влияние терапии кандесартаном в дозе 12 мг/сут на маркеры систем-

ного воспаления и повреждения эндотелия. Через 6 мес отмечено достоверное снижение уровня адипонектина и ингибитора активатора плазминогена. Динамика маркеров была независимой от степени снижения АД, но более выраженной оказалась у больных с пульсовым АД < 60 мм рт. ст. [23].

В большом исследовании по изучению эффективности кандесартана в профилактике диабетической ретинопатии оценили влияние данного препарата на это заболевание. В исследовании приняли участие 1905 больных СД типа 2 без МАУ и с ретинопатией 1–2-й степени. Больные имели или нормальное АД, или контролируемую медикаментозной терапией АГ. Наблюдение и лечение кандесартаном продолжались 4,7 года. За это время среднее значение систолического АД (САД) у больных с исходно нормальным АД было около 128 мм рт. ст., у больных АГ – 136 мм рт. ст. Снижение риска микро- и макроваскулярных осложнений составило 15%. При отдельном анализе эффективности кандесартана у больных с нормальным и повышенным АД оказалось, что снижение риска макрососудистых осложнений у больных с нормальным АД было недостоверным [24].

Лечение кандесартаном больных с хронической почечной недостаточностью

Кандесартан может применяться и у больных со снижением СКФ, в том числе у получающих гемодиализ. Для этих категорий больных рекомендуется начало терапии с более низких доз кандесартана (4 мг/сут) с обязательным контролем уровня калия крови и клиренса креатинина. Есть исследования эффективности и безопасности кандесартана у больных, перенесших трансплантацию почки.

В лечении больных с пересаженной почкой кандесартан может быть эффективным препаратом для снижения АД. На группе из 91 больного после трансплантации почки проводили медленную титрацию дозы кандесартана с максимальным увеличением до 12 мг/сут. У 75% больных удалось достичь максимальной дозы. Эта дозировка хорошо переносилась, не вызывая значимого снижения СКФ и гиперкалиемии. Через 1 год от начала лечения отмечалось уменьшение числа больных с МАУ, а также уменьшение протеинурии [25].

Эффективность кандесартана у больных с пересаженной почкой была оценена в исследовании SECRET. Кандесартан титровался от 4 до 16 мг/сут. Группа сравнения получала плацебо. Целевым было снижение диастолического АД до 85 мм рт. ст. В исследование были включены 502 человека. В группах кандесартана и плацебо одинаковой оказалась частота серьезных сердечно-сосудистых событий. Снижение АД и уменьшение протеинурии отмечено в группе кандесартана. Переносимость была хорошей [26].

Сравнение эффективности разных БРА

Особенности кандесартана (высокая степень селективности в отношении АТ₁-рецепторов, длительность антигипертензивного эффекта, хорошая биодоступность) позволяют рассчитывать на большую клиническую эффективность его по сравнению с другими препаратами из группы БРА.

В двух исследованиях CLAIM I и CLAIM II [30, 31] проводилось сравнение эффективности двух БРА – лозартана и кандесартана – в лечении больных АГ. В исследованиях участвовали 1263 больных, которые рандомизировались для лечения кандесартаном (32 мг/сут) или лозартаном (100 мг/сут). Контроль за АД осуществлялся с помощью мониторинга АД. При лечении кандесартаном было зарегистрировано более выраженное снижение САД и ДАД. Различия в уровне АД были не очень большими (2–3 мм рт. ст.), но достоверными. Большая эффективность кандесартана, вероятно, связана с его фармакокинетическими особенностями.

При фармакоэкономическом анализе, проведенном в Швеции, оказалось, что терапия кандесартаном у боль-

ных АГ позволяет улучшить качество жизни и снизить затраты на лечение как у мужчин, так и у женщин по сравнению с лечением генериками лозартана [32].

В метаанализе 12 рандомизированных контролируемых исследований сравнили эффективность лозартана и кандесартана при лечении АГ. В этот метаанализ были включены данные о 3644 больных. При сравнении антигипертензивной эффективности оказалось, что кандесартан был более эффективен и создавал дополнительное достоверное снижение САД и ДАД на 2,97 и 1,79 мм рт. ст. соответственно. Больше оказалась и доля больных с достижением целевого контроля за АД. Существенных различий в переносимости двух препаратов не было, однако при лечении кандесартаном было меньше серьезных побочных эффектов [33].

Эффективность назначения кандесартана и лозартана в рутинной клинической практике сравнили на основании наблюдения за больными АГ, не имеющими сердечно-сосудистых осложнений, в Швеции. Были проанализированы данные наблюдения за 7329 больными, получавшими кандесартан, и 6771 больным, получавшим лечение лозартаном. Наблюдение продолжалось до 9 лет. Риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был на 14% ниже у больных, лечившихся кандесартаном. Кроме того, у них оказался ниже риск развития сердечной недостаточности, нарушения ритма, периферического атеросклероза. Авторы исследования связывают более высокую эффективность кандесартана с его большим сродством к АТ-рецепторам [34].

В многоцентровом исследовании сравнили эффективность разных препаратов из группы БРА. Больные сначала получали терапию среднетерапевтическими дозами лозартана, валсартана, телмисартана или олмесартана, а затем проводилась замена терапии на кандесартан в дозе 8 мг/сут. После смены терапии отмечалось дополнительное снижение утреннего АД на 10,1/4,4 мм рт. ст., офисного АД – на 13,1/6,2 мм рт. ст. На фоне терапии кандесартаном нормализация утреннего АД была достигнута у 42% больных, офисного – у 64,3% [35].

В большом метаанализе, включившем в себя данные наблюдения за 690 463 больными, было проанализировано влияние разных БРА на смертность и риск сердечно-сосудистых осложнений. Оказалось, что кандесартан превосходит валсартан и лозартан по способности предотвращать неблагоприятные события [36].

Таким образом, в лечении АГ к преимуществам кандесартана можно отнести большую продолжительность действия, способность предотвращать утренний подъем АД, церебро- и кардиопротективные эффекты, способность снижать риск появления новых случаев СД. Препарат оказывается эффективным средством в лечении нефропатии разного генеза, в том числе и у больных с выраженным снижением функции почек. Метаболическая нейтральность, способность предотвращать развитие микро- и макроангиопатии позволяют рекомендовать этот БРА в лечении больных СД. Благоприятный профиль фармакокинетических свойств создает преимущество кандесартана в эффективности по сравнению с другими препаратами той же группы.

Список использованной литературы

- Gleiter CH, Mörike KE. *Clinical pharmacokinetics of candesartan. Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (1): 7–17.
- Litbell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
- Young JB, Dunlap ME, Pfeiffer MA et al for the CHARM Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004; 110 (17): 2618–26.
- Weisser B, Gerwe M, Braun M, Funken C. Investigations of the antihypertensive long-term action of candesartan cilexetil in different dosages under the influence of therapy-free intervals. *Arzneimittelforschung* 2005; 55 (9): 505–13.
- Shimizu M, Izbikawa J, Yano Y et al. Association between asleep blood pressure and brain natriuretic peptide during antihypertensive treatment: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study. *J Hypertens* 2012; 30 (5): 1015–21.
- Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press* 2013; 22 (Suppl. 1): 29–37.
- Kario K, Hoshide S, Shimizu M et al. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self-measured blood pressure recordings on cardiorenal protection in hypertensives: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study. *J Hypertens* 2010; 28 (7): 1574–83.
- Lee HY, Hong BK, Chung WJ et al. Phase IV, 8-week, multicenter, randomized, active treatment-controlled, parallel group, efficacy, and tolerability study of high-dose candesartan cilexetil combined with hydrochlorothiazide in Korean adults with stage II hypertension. *Clin Ther* 2011; 33 (8): 1043–56.
- De Rosa ML, Chiariello M. Candesartan improves maximal exercise capacity in hypertensives: results of a randomized placebo-controlled crossover trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11 (4): 192–200.
- Ogihara T, Nakao K, Fukui T et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008; 51 (2): 393–8.
- Ogihara T, Ueshima K, Nakao K et al. Long-term effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular morbidity and mortality in Japanese high-risk hypertensive patients: the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Extension Study (CASE-J Ex). *Hypertens Res* 2011; 34 (12): 1295–301.
- Nakao K, Hirata M, Oba K et al. Role of diabetes and obesity in outcomes of the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Hypertens Res* 2010; 33 (6): 600–6.
- Matsuno Y, Minatoguchi S, Fujiwara H et al. Effects of candesartan versus amlodipine on home-measured blood pressure, QT dispersion and left ventricular hypertrophy in high-risk hypertensive patients. *Blood Press* 2011; 20 (Suppl. 1): 12–9.
- Escobar C, Barrios V, Calderón A et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in hypertensive patients with the metabolic syndrome: data from the SARA Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10 (3): 208–14.
- Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008; 70 (19 Pt 2): 1858–66.
- Koyanagi R, Hagiwara N, Yamaguchi J et al. Efficacy of the combination of amlodipine and candesartan in hypertensive patients with coronary artery disease: a subanalysis of the HJ-CREATE study. *J Cardiol* 2013; 62 (4): 217–23.
- Bönnner G. Multicentre Study Group. Antihypertensive efficacy and tolerability of candesartan-hydrochlorothiazide 32/12,5 mg and 32/25 mg in patients not optimally controlled with candesartan monotherapy. *Blood Press* 2008; (Suppl. 2): 22–30.
- Bönnner G, Landers B, Bramlage P. Candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide combination treatment versus high-dose candesartan cilexetil monotherapy in patients with mild to moderate cardiovascular risk (CHILL Triple T). *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 85–95.
- Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005; 28 (2): 273–7.
- Andersen NH, Poulsen SH, Poulsen PL et al. Effects of blood pressure lowering and metabolic control on systolic left ventricular function in Type II diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 2006; 111 (1): 53–9.
- Ono Y, Mizuno K, Takabashi M et al. Suppression of advanced glycation and lipoxidation end products by Angiotensin II type-1 receptor blocker candesartan in type 2 diabetic patients with essential hypertension. *Fukushima J Med Sci* 2013; 59 (2): 69–75.
- Okura T, Kojima M, Machida H et al. Effects of up-titration of candesartan versus candesartan plus amlodipine on kidney function in type 2 diabetic patients with albuminuria. *J Hum Hypertens* 2012; 26 (4): 214–9.
- Sakamoto M, Suzuki H, Hayashi T et al. Effects of candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus on inflammatory parameters and their relationship to pulse pressure. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 118–23.
- Tillin T, Orchard T, Malm A et al. The role of antihypertensive therapy in reducing vascular complications of type 2 diabetes. Findings from the Diabetic Retinopathy Candesartan Trials-Protect 2 study. *J Hypertens* 2011; 29 (7): 1457–62.
- Okumi M, Kawada N, Ichimaru N et al. Safety and efficacy of administering the maximal dose of candesartan in renal transplant recipients. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15 (6): 907–15.
- Philipp T, Martinez F, Geiger H et al. Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (3): 967–76.
- Trachtman H, Hainer JW, Sugg J et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10 (10): 743–50.

28. Franks AM, O'Brien CE, Stowe CD et al. Candesartan cilexetil effectively reduces blood pressure in hypertensive children. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (10): 1388–95.
29. Simonetti GD, von Vigier RO, Konrad M et al. Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data. *Pediatr Nephrol* 2006; 21 (10): 1480–2.
30. Bakris G, Gradman A, Reif M et al and the CLAIM Study Investigators. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 16–21.
31. Vidt DG, White WB, Ridley E et al and the CLAIM Study investigators. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan: CLAIM Study II. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 475–80.
32. Granström O, Levin LB, Henriksson M. Cost-effectiveness of candesartan versus losartan in the primary preventive treatment of hypertension. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012; 4: 313–22.
33. Zhenfeng Zhenfeng, Huilan Shi, Junya Jia et al. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12 (3): 365–74.
34. Russell D, StMlhammar J, Bodegard J et al. Cardiovascular events in subgroups of patients during primary treatment of hypertension with candesartan or losartan. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (3): 189–97.
35. Hasegawa H, Takano H, Kameda Y et al. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan, or losartan to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 86–91.
36. Lin JW, Chang CH, Caffrey JL et al. Examining the Association of Olmesartan and Other Angiotensin Receptor Blockers With Overall and Cause-Specific Mortality. *Hypertension* 2014.

Рациональная терапия артериальной гипертензии с сопутствующей ишемической болезнью сердца

И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, М.В. Соловьева

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

Резюме

Артериальная гипертензия является одним из распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, обуславливающих инвалидизацию и смертность населения. В рекомендациях Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов 2013 г. определены новые подходы проведения гипотензивной терапии. Для контроля за артериальным давлением рекомендовано 5 основных групп препаратов. Многочисленные многоцентровые исследования подтверждают высокую эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл) и антагонистов кальция (амлодипин). Препараты обладают доказанным выраженным гипотензивным и кардиопротективным эффектами. Фиксированная комбинация периндоприла аргинина с антагонистом кальция амлодипином (Престанс) за счет синергичного действия позволяет достичь большей эффективности и может быть рекомендована в терапии сочетанных патологий артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гипотензивные препараты, кардиопротективные эффекты, комбинированная терапия, Престанс.

Rational therapy of hypertension with concomitant ischemic heart disease

I.I.Chukaeva, N.V.Orlova, M.V.Soloveva

Summary

Hypertension is one of the most common cardiovascular diseases, that causes the disability and mortality. Recommendations of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology in 2013 identified new approaches of antihypertensive therapy. For the control of blood pressure is recommended five major groups of drugs. Numerous multicenter studies confirm the high efficiency of angiotensin converting enzyme inhibitors (perindopril) and calcium antagonists (amlodipine). Drugs have proven marked hypotensive and cardioprotective effects. Prestarium fixed combination with a calcium antagonist such as amlodipine (Prestandia) due to the synergistic effect allows for greater efficiency and can be recommended in the treatment of combined pathology of hypertension and coronary heart disease.

Key words: hypertension, coronary heart disease, hypertensive medications, cardioprotective effects, combination therapy, Prestandia.

Сведения об авторах

Чукаева Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлин. терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: chukaeva@mail.ru

Орлова Наталья Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлин. терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: vrach315@yandex.ru

Соловьева Марина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлин. терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: solomar62@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться одним из самых распространенных видов сердечно-сосудистой патологии. При сочетании АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС) риски для больного увеличиваются многократно, поэтому очень важно максимально эффективно лечить таких пациентов. Несмотря на определенные успехи в лечении АГ, в реальной клинической практике все еще остается много серьезных проблем.

Так, в российском исследовании КОНСТАНТА наблюдались больные АГ в амбулаторных условиях. Включенные в исследование 2617 пациентов имели высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), но на момент включения в исследование у них не был достигнут целевой уровень артериального давления (АД), хотя продолжительность болезни была в среднем 11 (11,6±7,9) лет. Согласно выводам этого исследования «...причина отсутствия достижения контроля АД в реальной российской клинической практике – назначение свободных допустимых, но нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов...» (АГП).

Целью лечения больного АГ является достижение максимальной степени снижения общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Это предполагает воздействие на все выявленные обратимые факторы риска, такие как курение, высокий уровень холестерина, нарушение толерантности к глюкозе (НТТ), и соответствующее лечение сопутствующих заболеваний, равно как и коррекцию самого по себе повышенного АД. Согласно последним рекомендациям Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. целевым является уровень АД<140/90 мм рт. ст. У больных сахарным диабетом (СД) рекомендуется поддерживать уровень диастолического АД<85 мм рт. ст.

В рекомендациях ESH/ESC 2013 г. определены новые подходы к началу проведения гипотензивной терапии. При изолированном повышении систолического АД>140 мм рт. ст. и при диастолическом АД<90 мм рт. ст. больным рекомендованы изменение образа жизни с коррекцией факторов риска и тщательное наблюдение. Сдержанное отношение к раннему медикаментозному

лечению коснулось лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) с высокими нормальными значениями АД (130–139/85–89 мм рт. ст.). АГП назначаются больным АГ, начиная с 1-й степени, даже при низком и среднем риске.

Среди рекомендованных АГП сохранили свою актуальность 5 основных классов:

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

Ни один из препаратов первых пяти основных классов антигипертензивных средств не имеет значимого преимущества друг перед другом в отношении снижения АД. При этом в некоторых клинических ситуациях определенные группы препаратов более эффективны, чем другие.

В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться α -АБ и агонисты имидазолиновых рецепторов.

При выборе АГП необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации (см. таблицу).

Рекомендации по выбору лекарственных препаратов для лечения АГ

Класс препаратов	Абсолютные показания	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
ТД	<ul style="list-style-type: none"> • ХСН • Пожилые больные • Изолированная систолическая АГ 	<ul style="list-style-type: none"> • Подагра 	<ul style="list-style-type: none"> • МС • НТГ • Беременность • Гипокалиемия • Гиперкальциемия
β -АБ	<ul style="list-style-type: none"> • ХСН • ИБС • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия • Протеинурия/МАУ • ГЛЖ • МС • СД • Перенесенный ИМ • Тахикардия • Беременность • Пожилые • Кашель при приеме ИАПФ 	<ul style="list-style-type: none"> • Бронхиальная астма • АВ-блокада (2–3-й степени) 	<ul style="list-style-type: none"> • МС • НТГ • Спортсмены и физически активные пациенты • ХОБЛ
ИАПФ	<ul style="list-style-type: none"> • ХСН • ИБС • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия • Протеинурия/МАУ • ГЛЖ • Мерцательная аритмия пароксизмальная • МС • СД • Атеросклероз сонных артерий • Дисфункция ЛЖ • Перенесенный ИМ 	<ul style="list-style-type: none"> • Беременность • Гиперкалиемия • Двусторонний стеноз почечных артерий 	<ul style="list-style-type: none"> • Женщины, способные к деторождению
АК дигидропиридиновые	<ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Пожилые больные • Изолированная систолическая АГ • ГЛЖ • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Беременность 		<ul style="list-style-type: none"> • ХСН • Тахикардия
АК (верапамил/дилтиазем)	<ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Атеросклероз сонных артерий • Суправентрикулярные тахикардии 	<ul style="list-style-type: none"> • АВ-блокада 2–3-й степени • ХСН 	
α -Адренергические блокаторы	<ul style="list-style-type: none"> • Гипертрофия предстательной железы • НТГ • Дислипидемия 	<ul style="list-style-type: none"> • Нет 	<ul style="list-style-type: none"> • Ортостатическая гипотензия
БРА	<ul style="list-style-type: none"> • ХСН • ИБС • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия • Протеинурия/МАУ • ГЛЖ • Мерцательная аритмия пароксизмальная • МС • СД • Дисфункция ЛЖ • Пожилые • Кашель при приеме ИАПФ 	<ul style="list-style-type: none"> • Беременность • Двусторонний стеноз почечных артерий • Гиперкалиемия 	<ul style="list-style-type: none"> • Женщины, способные к деторождению
Агонисты имидазолиновых рецепторов	<ul style="list-style-type: none"> • МС или ожирение • НТГ • СД • МАУ 	<ul style="list-style-type: none"> • Нет 	<ul style="list-style-type: none"> • АВ-блокада 2–3-й степени • Тяжелая сердечная недостаточность

Примечание. ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, МАУ – микроальбуминурия.

При использовании комбинированной терапии следует учитывать, что все комбинации основных АГП (ИАПФ, БРА, тиазидных и тиазидоподобных диуретиков – ТД, β-АБ, дигидропиридиновых и недигидропиридиновых АК) делятся на рациональные, возможные и нерациональные, на что обращено особое внимание в рекомендациях ESH/ESC 2013 г.

Среди комбинаций двух АГП предпочтительными являются: ИАПФ+ТД; БРА+ТД; ИАПФ+АК; БРА+АК; АК+ТД. Целесообразная комбинация (с некоторыми ограничениями) – β-АБ+ТД. К нерациональным относится комбинация двух разных блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (см. рисунок).

АГ является одним из важнейших факторов риска развития ИБС, а также ее осложнений. Она является самым частым сопутствующим состоянием при ИБС, так как встречается в 60% случаев. С другой стороны, и среди пациентов с АГ ИБС выявляется очень часто. По предварительным результатам эпидемиологического этапа российской национальной программы ПРЕМЬЕРА, в ходе которого изучалась частота обнаружения АГ и ИБС (отдельно и в сочетании), последняя была выявлена у 66% больных АГ. Таким образом, можно утверждать, что пациенты с сочетанием АГ и ИБС являются самой многочисленной группой как в популяции пациентов с АГ, так и в популяции больных с ИБС. В связи с этим лечение пациентов с сочетанием АГ и ИБС занимает центральное место в структуре вторичной профилактики ССЗ и должно соответствовать современным рекомендациям по лечению этих состояний.

При ведении таких больных в амбулаторных условиях необходимо учитывать основные цели лечения ИБС, которые представляют собой прежде всего улучшение прогноза (отдаленного исхода заболевания), что может увеличивать продолжительность и улучшение качества жизни пациентов. Программа ведения больных, страдающих АГ и ИБС, включает в себя разнообразные мероприятия, в том числе использование медикаментозных препаратов, способных купировать проявления ИБС, а также предотвращать обострения данного заболевания. Медикаментозные препараты, используемые в этом случае, должны осуществлять антиатеросклеротическое, антиангинальное, антиишемическое и антитромботическое действие.

Препараты, используемые при лечении ИБС, в том числе и после инфаркта миокарда (ИМ), имеют разную доказательную базу. Наибольшее значение имеет использование препаратов, относящихся к классу IA (полезность и эффективность лечения несомненна и доказана в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях). Фактически это те препараты, которые обязательно (при отсутствии противопоказаний) нужно применять всем пациентам при ИБС, особенно после ИМ. К классу IA относятся:

- ацетилсалициловая кислота (при отсутствии противопоказаний);
- β-АБ (при отсутствии противопоказаний);
- ИАПФ;
- гиполипидемические препараты.

Среди препаратов, продемонстрировавших способность оказывать положительное влияние при ИБС (с АГ и без нее), особое место занимают блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). РААС играет центральную роль как в возникновении АГ, так и в реализации патофизиологических процессов, которые в конечном итоге приводят к серьезным ССО, таким как мозговой инсульт, ИМ, сосудистое ремоделирование, нефропатия, застойная сердечная недостаточность и др.

ИАПФ стали одним из первых классов препаратов, доказавших свою эффективность в отношении предотвращения сердечно-сосудистых событий. Создание ИАПФ было связано с революционными изменениями в подходах к лечению пациентов с АГ и высоким риском ССЗ. С патогенетической точки зрения ИАПФ уменьшают эф-

фекты ангиотензина II путем блокирования последнего этапа превращения ангиотензина I в ангиотензин II. Какие же задачи, помимо снижения АД, решают у пациентов с ИБС препараты, блокирующие РААС?

Показано, что ИАПФ обладают антиатеросклеротическими свойствами, снижая продукцию ряда молекул адгезии, участвующих в формировании атеросклеротических бляшек, улучшают эндотелиальную функцию, снижают оксидативный стресс, уменьшают концентрацию в плазме провоспалительных цитокинов. Так, в субисследовании PERTINENT в рамках исследования EUROPA (European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease) было продемонстрировано, что ингибирование АПФ периндоприлом способно улучшать эндотелиальную функцию в соответствии со степенью снижения ангиотензина II, повышать уровень брадикинина и оксида азота, уменьшать апноэ и снижать уровень фактора некроза опухоли. Результаты целого ряда исследований свидетельствуют в пользу того, что блокада РААС может оказать положительное действие на структуру крупных артерий: их жесткость и толщину интима-медиа, прежде всего общей сонной артерии. К такого рода свидетельствам, в частности, относятся данные о том, что РААС может вносить вклад в повышение жесткости сосудистой стенки путем изменения структуры внеклеточного матрикса в медиа-слое сосуда, а также то, что у лиц с увеличением толщины интима-медиа общей сонной артерии имеются повышенные уровни АПФ. Результаты проведенного многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования EUROPA доказали преимущество использования периндоприла у больных с сочетанной патологией АГ и ИБС не только в качестве гипотензивного средства, но и как препарата с кардиопротективными эффектами с возможностью использования его для вторичной профилактики. Положительное влияние на прогноз периндоприла у больных с наличием АГ, ИБС, факторами риска сердечно-сосудистых событий подтверждается и в других многоцентровых исследованиях: ASCOT, ADVANCE, PROGRESS, PREAMI, PEP-CHF, PERSPECTIVE.

Амлодипин является АК группы дигидропиридинов длительного действия и входит в число рекомендованных гипотензивных препаратов, а также обладает антиишемическими свойствами. Проведенное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TOMHS (Treatment of mild hypertension study) по сравнению представителей основных групп АГП выявило способность амлодипина не только снижать АД у больных АГ, но и оказывать наиболее выраженный эффект по снижению массы миокарда левого желудочка (ЛЖ). Снижение АД на фоне терапии амлодипином не сопровождалось выраженным изменением частоты сердечных сокращений. Кардиопротективный эффект амлодипина у больных АГ был подтвержден и другими многоцентровыми исследованиями: ALLHAT, VALUE, ASCOT, ACCOMPLISH.

Эффективность использования амлодипина у больных с ИБС была изучена в многочисленных исследованиях. В многоцентровом исследовании CAPE изучалось влияние амлодипина на частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии по данным мониторинга электрокардиографии в течение 2 сут. Полученные данные подтвердили антиишемическую эффективность препарата, оцененную по эпизодам депрессии сегмента ST. В группе больных, получавших амлодипин, отмечали также снижение приступов стенокардических болей и потребность дополнительного применения нитратов.

Изучение влияния амлодипина на прогноз у больных с ИБС проводилось в исследовании PREVENT. Было выявлено снижение числа госпитализаций, связанных с сердечной патологией, и потребностей в проведении операции реваскуляризации миокарда, снижение декомпенсаций хронической сердечной недостаточности (ХСН) и частоты ангинозных приступов. В исследованиях PREVENT, CAMELOT, CAPARES проводилось изучение антиатеро-

склеротического действия амлодипина. Больным с ИБС применяли ангиографическое исследование коронарных сосудов. Были подтверждены антиишемические, антиатеросклеротические эффекты амлодипина, а также снижение риска развития ССО.

Периндоприла аргинин и амлодипин с эффектом применяются в лечении АГ и ИБС. Препараты используются как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. В рекомендациях ESH/ESC 2013 г. отмечается, что применение комбинаций из фиксированных доз двух АПФ в одной таблетке обладает рядом преимуществ: уменьшает число таблеток для ежедневного приема, повышает приверженность лечению и эффективнее контролирует АД. На современном этапе существуют комбинированные препараты с разной дозировкой входящих в него компонентов, что позволяет индивидуализировать лечение. В настоящее время для лечения АГ появилась новая фиксированная комбинация ИАПФ периндоприла аргинин и АК амлодипина (Престанс). Препарат разработан в 4 вариантах: 5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг. За счет комбинации периндоприла аргинина и амлодипина достигается синергичное действие, обуславливающее выраженный антигипертензивный эффект. Так, исследованием КОНСТАНТА было подтверждено, что Престанс приводит к быстрому, хорошо переносимому снижению АД и нормализации его у 80% больных. Доступность Престанса в 4 дозировках позволяет использовать препарат при любой степени АГ.

Рекомендованная схема приема – 1 таблетка 1 раз в сутки – способствует повышению приверженности пациентов лечению. На фоне терапии Престансом увеличивается и мотивация к лечению.

За счет комбинации периндоприла аргинина/амлодипина препарат с успехом может быть применен у больных с сочетанной патологией АГ и ИБС для снижения АД, достижения контроля за приступами стенокардии и вторичной профилактики ССО.

Проведенные исследования STRONG и SYMBIO по применению Престанса подтверждают его высокую гипотензивную эффективность у больных АГ, включая пациентов с неконтролируемой АГ. Фиксированная комбинация периндоприла аргинина с АК амлодипином (Престанс, Лаборатории Сервье, Франция) может быть рекомендована больным АГ с сопутствующей ИБС для достижения антигипертензивного, антиангинального, антиатеросклеротического и профилактического эффектов.

Список использованной литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Российские рекомендации, 4-й пересмотр. 2010.
2. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации ВНОК. Кардиоваск. терапия и профилактика. (Прил. 2). 2011; 10 (6): 1–64.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология. 2013; 6: 25–34.
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. №708н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)».
5. Рекомендации Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. по лечению артериальной гипертензии. J Hypertension 2013; 31 (7): 1281–357.
6. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии 2009 г.
7. Чужаева И.И., Клетикова М.В., Орлова Н.В. и др. Выраженность маркеров воспаления у женщин с артериальной гипертензией и ожирением на фоне нарушений липидного обмена. Системные гипертензии. 2011; 8 (1): 48–53.
8. Школа здоровья. Артериальная гипертензия. Материалы для пациентов. Под ред. Р.Г.Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

— * —

Место блокаторов рецепторов ангиотензина в антигипертензивной терапии

А.И. Мартынов, И.В. Урлаева, Е.В. Акатова, О.П. Николин

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Резюме

Артериальная гипертензия занимает основное место среди сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся основной причиной смерти и нетрудоспособности. На сегодняшний день основной группой препаратов для лечения артериальной гипертензии остаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). По данным многочисленных исследований, блокаторы рецепторов ангиотензина II по своей эффективности равны ИАПФ, однако они имеют лучший профиль переносимости и обеспечивают более высокую приверженность терапии. Одним из высокоэффективных, хорошо изученных препаратов со значительной доказательной базой является ирбесартан.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренин-ангиотензиновая система, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ирбесартан.

Place of angiotensin receptor blockers in antihypertensive therapy

AI.Martynov, IV.Urlaeva, EV.Akatova, OP.Nikolin

Summary

The arterial hypertension takes the basic place among the cardiovascular diseases which are a principal cause of death and invalidity. For today the basic group for treatment of an arterial hypertension remain angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi). However, according to numerous researches, angiotensin II receptor inhibitors by the efficiency are equal with ACEi, but have the best profile of shipping and provide higher adherence to therapy. One of highly effective, well studied, with considerable demonstrative base of preparations irbesartan.

Key words: arterial hypertension, renin-angiotensin system, angiotensin II receptor inhibitors, irbesartan.

Сведения об авторах

Мартынов Анатолий Иванович – акад. РАМН, д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Урлаева Инна Владимировна – аспирант каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Акатова Евгения Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Николин Олеся Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Несмотря на усилия ученых, врачей и органов управления здравоохранением, артериальная гипертензия (АГ) в Российской Федерации остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения страны имеют повышенный уровень артериального давления – АД), а также тем, что АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта. Распространенность АГ среди населения в 2013 г. составила около 40%. При этом антигипертензивные препараты (АГП) принимают 70% больных АГ, из них эффективно лечатся 27%, а контролируют АД на целевом уровне 23% пациентов.

В настоящее время согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов для лечения АГ используют 5 основных классов АГП: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина 1-го типа (АТ₁-рецепторы) – БРА, антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (β-АБ), диуретики. В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться α-АБ, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина.

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются:

- наличие у больного факторов риска;
- поражение органов-мишеней (ПОМ);
- ассоциированные клинические состояния, поражение почек, метаболический синдром (МС), сахарный диабет (СД);
- сопутствующие заболевания, при которых необходимо назначение или ограничение применения АГП разных классов;
- предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты разных классов;
- вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам;
- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

При выборе АГП необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации. Стоимость препарата не должна быть основным решающим фактором. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований доказано, что ни один из основных классов АГП не имеет существенного преимущества как в плане снижения АД, так и с точки зрения эффективности снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Уменьшение риска сердечно-сосудистых заболеваний и ССО на фоне антигипертензивной терапии больше зависит от величины, на которую снижается АД, нежели от используемого класса АГП. В каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия разных классов АГП, обнаруженные при проведении рандомизированных исследований. Но очень часто даже представители одного класса имеют особые свойства, которые делают их назначение более обоснованным. Выбор того или иного АГП, особенно на старте лечения, должен основываться на результатах больших клинических исследований, в которых доказаны высокая эффективность и безопасность применения именно этого препарата у пациентов в подобной клинической ситуации.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является одной из ключевых систем организма, отвечающих за функционирование сердца и сосудов. Увеличение активности РАС играет ключевую роль в развитии и прогрессировании большинства сердечно-сосудистых заболеваний: атеросклероза, АГ, хронической сердечной недостаточности. В действии ангиотензина II (АТ II) на сосуды различают 2 механизма: прессорный и депрессорный. Первый опосредуется влиянием АТ II на АТ₁-рецепторы и приводит к вазоконстрикции, задержке натрия и жидкости, увеличению симпатической активности, снижению тонуса блуждающего нерва, клеточной пролиферации и положительному инотропному эффекту. Депрессорное действие АТ II реализуется через стимуляцию АТ₂-рецепторов, что приводит к вазодилатации, особенно выраженной в сосудах головного мозга и почек, натрийуретическому действию,

антипролиферативному эффекту, активации кининогена, высвобождению оксида азота и простагландина I₂. В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов БРА лежат один прямой механизм и два косвенных. Первый связан с ослаблением эффектов АТ II в условиях селективной блокады АТ₁-рецепторов. Второй обусловлен реактивной гиперактивацией РАС в условиях блокады АТ₁-рецепторов и дополнительной стимуляцией АТ₂-рецепторов. На антигипертензивную эффективность БРА не оказывают влияние активность РАС, пол и возраст пациента. У БРА нет ускользания антигипертензивного эффекта, так как их действие не зависит от пути образования АТ II. Относительно этой группы препаратов доказано положительное влияние на состояние органов-мишеней и снижение риска развития всех ССО. Помимо того, для них характерна наиболее высокая приверженность пациентов лечению. За последние годы показания к применению БРА существенно расширились. К ранее имевшимся (диабетическая нефропатия, протеинурия/микроальбуминурия – МАУ, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка, мерцательная аритмия пароксизмальная, кашель при приеме ИАПФ и т.д.) добавились такие позиции, как ишемическая болезнь сердца, недиабетическая нефропатия, дисфункция левого желудочка, пожилой возраст пациента.

БРА относят к препаратам 1-й линии в лечении пациентов с АГ наряду с диуретиками, β-АБ, ИАПФ и АК. Это обусловлено тем, что были доказаны их эффективность в плане снижения АД, а также способность предотвращать или замедлять ПОМ и снижать риск неблагоприятных исходов, в том числе смертельных.

Согласно рекомендациям так же, как и ИАПФ, БРА являются препаратами выбора для лечения АГ у пациентов молодого возраста, у которых обычно активность РАС повышена [1, 2]. Особое значение в этом случае придают возможностям данной группы препаратов предупреждать или замедлять ПОМ. Блокаторы РАС являются препаратами выбора при лечении пациентов с СД. Они имеют выраженные органопротективные свойства: уменьшают степень МАУ при диабетической и недиабетической нефропатии, обладают выраженным эффектом по предотвращению гипертрофии левого желудочка и способности увеличивать вероятность удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии.

Во многих исследованиях было показано, что БРА столь же эффективно в соответствующих дозировках снижают АД, как и основные группы АГП. Так, например, были проведены рандомизированные сравнительные исследования для ирбесартана (Апровель®) в дозах 150 или 300 мг и эналаприла в дозах 20 и 40 мг, амлодипина в дозе 5 мг и ателолола в дозах 50–100 мг. Снижение АД при приеме Апровеля и других препаратов было сопоставимым (рис. 1) [3–5].

Известно, что степень снижения АД зависит от дозы препарата. Сравнительное изучение показывает, что использование, например, ирбесартана приводит к более выраженному снижению АД, чем применение лозартана или валсартана [6, 7]. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 567 пациентов с легкой и умеренной АГ, было показано, что эффект ирбесартана в дозе 150 мг аналогичен эффекту лозартана в дозе 100 мг, а в дозе 300 мг существенно превышает его эффект (рис. 2).

Также в рандомизированном исследовании, включившем 426 пациентов с легкой и умеренной АГ, через 8 нед терапии ирбесартан более выраженно снижал АД, чем валсартан. Причем это было подтверждено пациентами по данным самоконтроля АД, офисного измерения АД на приеме у врача и при суточном мониторингировании АД (СМАД); рис. 3. Так, наибольшие различия были получены в утренние часы, что может быть связано с большей продолжительностью действия ирбесартана. Это представляет огромный интерес, так как многие неблагоприятные

сердечно-сосудистые события (инсульты и ИМ) происходят именно в ранние утренние часы.

Приверженность пациентов терапии играет огромную роль в лечении АГ. Действие ирбесартана продолжается в течение 24 ч, что, несомненно, повышает комплаенс. В Италии было проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (215 пациентов), в котором показано, что назначение Апровеля в дозе 75 мг 2 раза в сутки или однократно в дозе 150 мг приводит к одинаково выраженному снижению АД [8] (рис. 4). При этом Апровель® ни при однократном, ни при двукратном приеме не нарушает нормальный суточный профиль АД и, имея достаточно большое соотношение остаточного эффекта к максимальному, обеспечивает равномерное снижение АД в течение суток.

БРА можно комбинировать практически с любыми другими АГП, при этом для двухкомпонентной схемы лечения рациональной считается комбинация с диуретиками или АК. На сегодняшний день существуют готовые лекарственные формы БРА с диуретиком гидрохлоротиазидом (ЛХТ). Комбинация такого типа является рациональной, поскольку эффективность лечения достигается за счет использования разных механизмов действия и воз-

Рис. 1. Рандомизированные двойные слепые исследования антигипертензивной эффективности ирбесартана в сравнении с амлодипином, эналаприлом и ателололом при легкой и умеренной АГ.

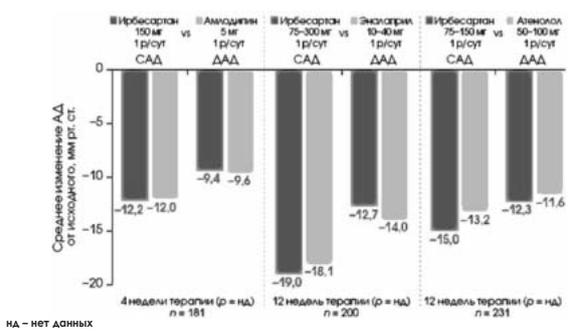


Рис. 2. Сравнение антигипертензивной эффективности ирбесартана и лозартана при легкой и умеренной АГ [7].

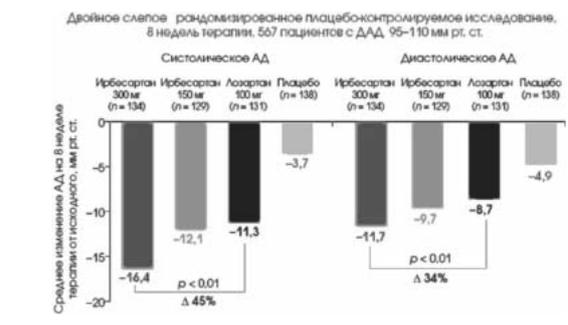


Рис. 3. Сравнение антигипертензивной эффективности ирбесартана и валсартана у пациентов с легкой и умеренной АГ по данным самоконтроля АД, офисного контроля и СМАД [6].

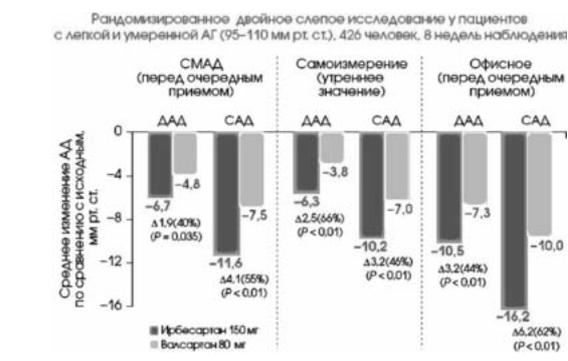


Рис. 4. Влияние ирбесартана на среднесуточное АД в зависимости от дозы и кратности приема.

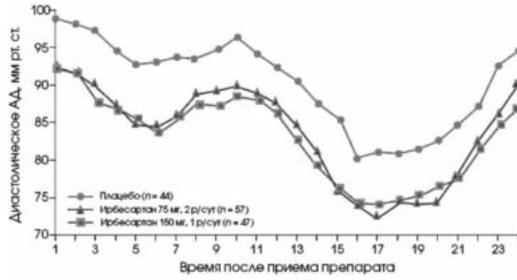


Рис. 5. RAPIHD: сопоставление влияния разных типов терапии на снижение АД при умеренной АГ.

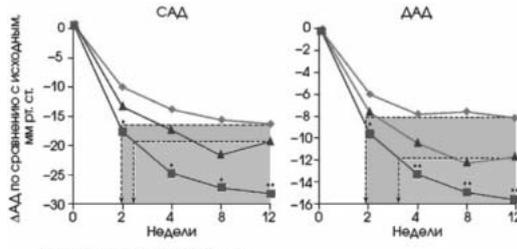


Рис. 6. RAPIHD: частота достижения целевых значений АД (менее 140/90 мм рт. ст.) при разных типах терапии у пациентов с умеренной АГ.

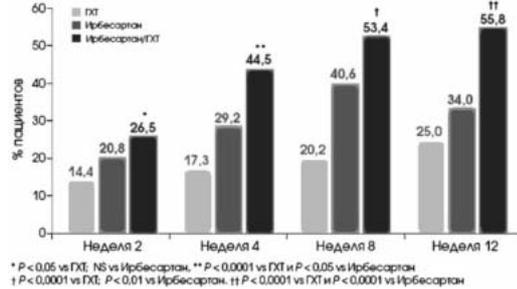


Рис. 7. Влияние ирбесартана, амлодипина и плацебо на неблагоприятные почечные исходы у пациентов с диабетической нефропатией (IDNT).

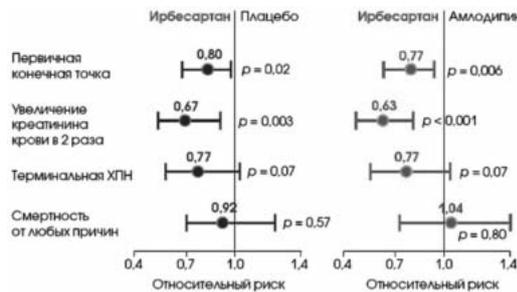
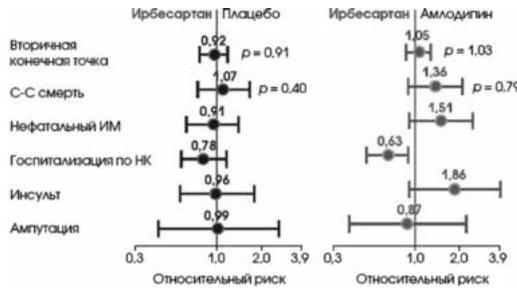


Рис. 8. Влияние ирбесартана, амлодипина и плацебо на неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с диабетической нефропатией (IDNT).



действия на разные звенья патогенеза заболевания, при этом уменьшается частота побочных эффектов за счет возможности снижения доз каждого из компонентов либо за счет компенсации нежелательных эффектов одного из компонентов другим. Усиление гипотензивного действия при воздействии блокаторов РАС и диуретиков может быть обусловлено тем, что создаются условия для проявления наиболее выраженного действия двух компонентов и устраняется эффект контррегуляторных механизмов: диуретики существенно снижают уровень натрия, стимулируют выработку ренина, что приводит к более выраженному антигипертензивному действию БРА, которое максимально проявляется при высоком уровне ренина. Снижение частоты побочных эффектов обусловлено тем, что БРА, уменьшая выработку альдостерона, уменьшают выведение калия из организма, препятствуя тем самым гипокалиемическому действию диуретиков.

В проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании RAPIHD [9] у пациентов с умеренной АГ комбинированная терапия ирбесартаном и ГХТ позволяла снижать АД более выраженно, чем монотерапия каждым из компонентов (рис. 5). Причем различия выявлялись достаточно рано – через 2–4 нед после начала терапии. При комбинированной терапии на 25–30% больше пациентов достигали целевых значений АД (рис. 6).

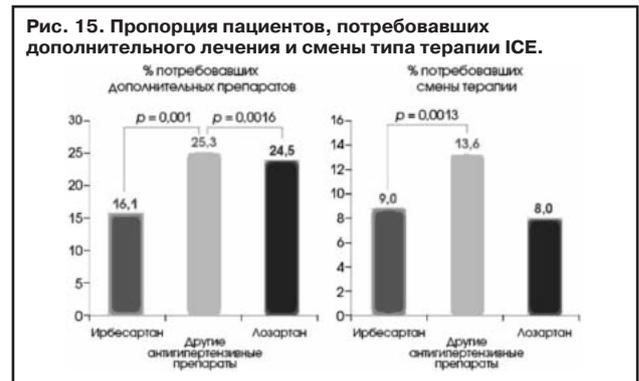
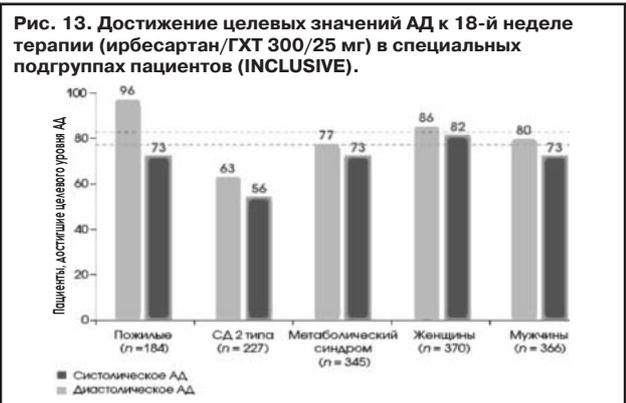
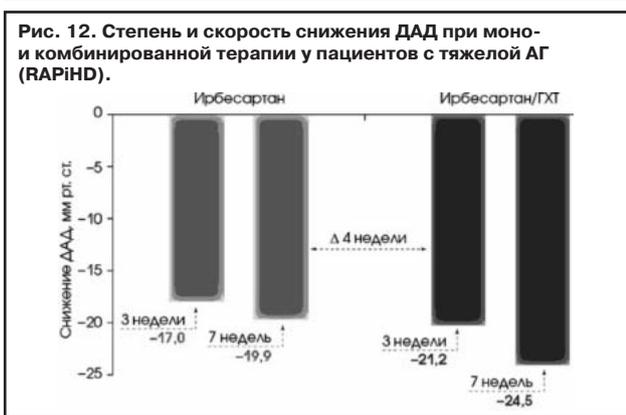
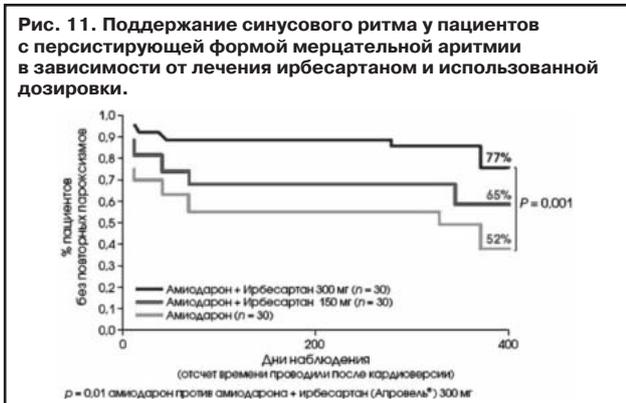
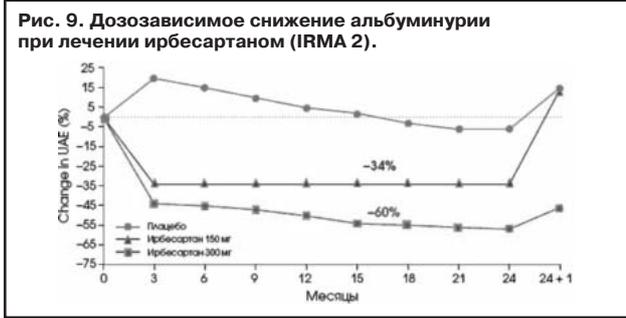
Ирбесартан также положительно зарекомендовал себя при назначении пациентам с АГ и далеко зашедшими стадиями поражения почек. В программу PRIME входили 2 исследования – Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA 2) [10] и Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) [11]. Второе исследование было посвящено как раз пациентам с далеко зашедшей диабетической нефропатией. В этом исследовании было показано, что по сравнению с плацебо и с лечением амлодипином применение Апровеля приводило к достоверному замедлению наступления неблагоприятных исходов, таких как увеличение креатинина сыворотки, терминальная стадия почечной недостаточности, смерть (рис. 7).

Следует отметить, что лечение Апровелем у этих пациентов не снижало риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако по сравнению с применением амлодипина достоверно снижало частоту госпитализации по поводу сердечной недостаточности (рис. 8).

Также в исследовании IRMA 2 [10] показано, что при применении Апровеля степень снижения МАУ выражена больше при суточной дозе 300 мг (достоверное снижение риска развития протеинурии), чем при дозе 150 мг (рис. 9), так же как и число пациентов, у которых нормализуется выделение белка с мочой (рис. 10). В то же время при суточной дозе Апровеля 300 мг существенно меньше число пациентов, у которых происходит прогрессирование заболевания и появление МАУ (см. рис. 10).

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия, которая приводит к госпитализации и инвалидности, является независимым фактором риска сердечной недостаточности, системных тромбоэмболий, ишемического инсульта. Было показано, что ирбесартан способен предотвращать первый и последующие эпизоды ФП, в том числе у пациентов, принимающих амиодарон [12] (рис. 11).

Антиаритмический эффект отмечен также у пациентов с сердечной недостаточностью и пароксизмами ФП. Результаты крупного исследования ирбесартана были оглашены на Европейском конгрессе кардиологов 2009 г. в Барселоне. ACTIVE-I – часть большой исследовательской программы по изучению ФП, в которой принимали участие более 9 тыс. пациентов. Исследование плацебо-контролируемое, комбинированная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых событий, развитие инсульта, ИМ. При анализе не было различий в группах ирбесартана и плацебо (5,4% в каждой группе). Однако были найдены достоверные преимущества ирбесартана по сни-



жению частоты госпитализаций вследствие сердечной недостаточности. Также отмечено значительное достоверное снижение продолжительности госпитализации из-за кардиоваскулярных причин в группе ирбесартана. Таким образом, был сделан вывод, что применение ирбесартана при ФП снижает риск развития сердечной недостаточности, а также позитивно влияет на ее течение. Существует несколько предположений, по каким механизмам может осуществляться положительное действие сартанов при пароксизмальной форме мерцательной аритмии:

- эффекты, связанные с положительным влиянием на гемодинамику (снижение растяжения предсердий и последующей их дилатации, снижение конечно-диастолического давления в желудочках);
- предотвращение структурного ремоделирования с уменьшением процессов апоптоза и фиброза предсердий;
- предотвращение электрического ремоделирования (прямое действие на ионные потоки в предсердиях, изменение симпатического тонуса).

Известно, что при так называемой тяжелой АГ ирбесартан (Апровель®) снижает АД в той же степени, что и ИАПФ эналаприл [13]. Однако пациентам с систолическим АД (САД) > 160 мм рт. ст. чаще всего целесообразно с самого начала терапии или вскоре после ее начала использовать комбинацию АГП.

В уже упомянутом исследовании RAPiHD у пациентов с тяжелой АГ (диастолическое АД – ДАД > 110 мм рт. ст.) комбинированная терапия (Ирбесартан/ГХТ) позволила достигнуть целевых значений АД почти у вдвое большего числа пациентов [9]. Причем у этих пациентов комбинированная терапия приводила к выраженному снижению АД в более короткие сроки (рис. 12). Это может быть важным с точки зрения прогноза, так как известно, что в исследовании VALUE у лиц, достигавших снижения АД в более ранние сроки, исходы были лучше [14].

Следует сказать, что комбинированная терапия КоАпровелем (комбинация ирбесартан/ГХТ) позволяет у значительного числа пациентов достигать целевых значений АД. Исследование INCLUSIVE – многоцентровое проспективное открытое, показало, что использование готовой комбинированной формы 1005 пациентов с ранее не контролируемой АГ позволяет значительно снизить АД и достичь его целевых значений у 77 и 83% па-

циентов по САД и ДАД [15]. Следует обратить внимание на то, что обычно лишь 40% достигают целевых значений САД из тех, кто достиг целевых значений ДАД (исследование PAMELA) [16].

Анализ данных исследований INCLUSIVE позволяет сделать заключение, что использование готовой лекарственной формы КоАпровель® способствует достижению целевого значения АД у больных разных групп, терапия пожилых возраста, лица с МС и СД (рис. 13).

Следует подчеркнуть, что частота нежелательных явлений при приеме БРА невелика [16], что и обеспечивает отчасти более высокую приверженность пациентов лечению. Известно, что больший процент пациентов остается на лечении, если его начинают с назначения именно этой группы препаратов. В многоцентровом ретроспективном исследовании Irbesartan Compliance Evaluation (ICE), которое проводилось в разных странах Европы (Германия, Франция и Великобритания), проанализировали частоту удержания пациентов с впервые диагностированной АГ на начальной монотерапии в течение 1 года [17]. Были проанализированы данные 2416 пациентов. С учетом демографических показателей и тяжести заболевания было выявлено, что самый большой процент пациентов остается на первоначально назначенной терапии сартанами и на Апровеле достоверно ($p < 0,001$) чаще, чем на других сартанах (кандесартан, эпросартан, лозартан и валсартан), – практически 2/3 пациентов (рис. 14).

Важно, что среди тех, кто принимал Апровель, достоверно меньшее число пациентов (почти на 40%) потребовали дополнительного назначения других АПТ, меньшая часть пациентов нуждалась в смене терапии (рис. 15) и прекращали лечение (14,2% vs 22,9% из тех, кому назначили лозартан; $p = 0,01$) [17]. Это может соответствующим образом отражаться и на стоимости, и на эффективности лечения.

В завершение хотелось бы отметить: в настоящее время можно говорить о том, что БРА равны по своей эффективности ИАПФ, однако они имеют лучший профиль переносимости и обеспечивают более высокую приверженность терапии среди пациентов с АГ. Таким образом, именно эта группа препаратов будет иметь преимущества у пациентов с непереносимостью ИАПФ и при низкой приверженности лечению. По данным многочисленных исследований, частота назначения ИАПФ для лечения пациентов с АГ колеблется в пределах 60–80%. Понимая важность снижения активности РАС в лечении пациентов с АГ, по сути, остальные пациенты должны получать БРА. В действительности частота назначения данной группы препаратов в европейских странах достигает 20–25%, в России – всего 1–3%. Это свидетельствует о том, что многие пациенты с АГ не получают важной патогенетически обоснованной терапии, которая позволяет затормозить как прогрессивное ПОМ, так и появление осложнений.

ванной терапии, которая позволяет затормозить как прогрессивное ПОМ, так и появление осложнений.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (6). Прил. 2.
2. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007; 25: 1105–87.
3. Neutel J et al. Comparison of Monotherapy with Irbesartan 150 mg or Amlodipine 5 mg for Treatment of Mild-to-Moderate Hypertension. *J RAAS* 2005; 6: 84–9.
4. Mimran A et al. A randomised, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 203–8.
5. Stumpe KO et al. Comparison of the Angiotensin II Receptor Antagonist Irbesartan With Atenolol for Treatment of Hypertension. *Blood Press* 1998; 7: 31–7.
6. Mancina G et al. An ambulatory blood pressure monitoring study of the comparative antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. *Blood Press Monit* 2002; 7: 135–42.
7. Kassler-Taub K et al. Comparative Efficacy of Two Angiotensin II Receptor Antagonist, Irbesartan and Losartan, in Mild-to-Moderate Hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 445–53.
8. Fogari R et al. 24-Hour blood pressure control by once-daily administration of irbesartan assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1997; 15: 1511–8.
9. Neutel JM et al. Irbesartan/HCTZ combination therapy as initial treatment for severe hypertension to achieve rapid BP control. *J Hypertens* 2006; 24: S284.
10. Parving HH, Lebnert H, Brochner-Mortensen J et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–8.
11. 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.
12. Madrid AH, Marin LM, Cervantes CE et al. Prevention of recurrences in patients with lone atrial fibrillation. The dose-dependent effect of angiotensin II receptor blockers. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5 (3): 114–20.
13. Larochelle P et al. for the Irbesartan Multicenter Investigators. Effects and tolerability of irbesartan vs enalapril in patients with severe hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1613–5.
14. Julius S 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.
15. Neutel JM, Saunders E, Bakris GL et al. INCLUSIVE Investigators. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7 (10): 578–86.
16. Kobar M et al. Matrix study of irbesartan with hydrochlorothiazide in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 797–805.
17. Hasford J et al. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 569–75.

— * —

Уважаемые читатели!

В статье «Первые результаты международного клинического исследования ГЕМЕРА: два терапевтических режима для эффективного лечения пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени» (авторы: И.Е.Чазова, Т.В.Мартьянюк), опубликованной в журнале «Системные гипертензии» №3, 2012 г., была допущена ошибка.

В предлодении: «Исследование проводилось в 8 городах РФ, в 11 клинических центрах, которые возглавляли проф. М.В.Архипов (Екатеринбург), проф. Ю.И.Гринштейн (Красноярск), проф. С.Я.Ерегин (Ярославль), проф. Ю.А.Карпов (Москва), проф. О.Д.Остроумова (Москва), проф. С.В.Недогода (Волгоград), проф. А.В.Панов (Санкт-Петербург), проф. Т.В.Тюрина (Санкт-Петербург), проф. С.В.Шлык (Ростов-на-Дону), проф. С.С.Якушин (Рязань)», – вместо проф. А.В.Панова (Санкт-Петербург) должен быть указан д-р мед. наук Ю.В.Свиричев (Санкт-Петербург).

Риск поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией с разным числом компонентов метаболического синдрома

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

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

Резюме

Метаболический синдром (МС) является одной из наиболее социально значимых и приоритетных проблем клинической медицины. Известно, что наличие МС способствует более раннему и выраженному поражению органов-мишеней у больных артериальной гипертензией (АГ). Однако связь числа одновременно встречающихся компонентов МС с поражением органов-мишеней, выделение отдельных компонентов МС, влияющих на выраженность поражения органов-мишеней, изучены недостаточно. В проведенной нами работе установлено, что с увеличением числа компонентов МС происходит рост частоты и выраженности поражения сердца, почек и сосудов, что сопровождается повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с максимальным числом компонентов МС. Кроме того, выявлено, что относительный риск одновременного поражения сердца, почек и сосудов у больных АГ с МС помимо повышенного АД и абдоминального ожирения ассоциируется с увеличением уровня глюкозы натощак.

Ключевые слова: метаболический синдром, компоненты метаболического синдрома, ожирение, артериальная гипертензия, органы-мишени, относительный риск.

Risk of target organ damage in patients with arterial hypertension and various numbers of metabolic syndrome components

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

Summary

The metabolic syndrome is one of most socially significant and strategic problems of clinical medicine. It is known that metabolic syndrome promotes earlier and more expressed target organ damage in patients with arterial hypertension. However, correlation of the number of metabolic syndrome components with target organ damage, selection of metabolic syndrome components, influencing expressiveness on target organ damage, are studied insufficiently. In this study it is determined that with the elevating number of the metabolic syndrome components, the frequency and expressiveness of heart, kidney and vessel damage, accompanied by the increased risk of development of cardiovascular complications, increase in patients with the maximum number of the metabolic syndrome components. Moreover, it is revealed that the relative risk of simultaneous damage of heart, kidneys and vessels in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome, apart from high blood pressure and abdominal obesity is associated with the increase of fasting glucose level.

Key words: metabolic syndrome, components of metabolic syndrome, obesity, arterial hypertension, organ damage, relative risk.

Сведения об авторах

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

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

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: c34b@yandex.ru

Понятие метаболического синдрома (МС) было предложено в качестве способа выделения группы людей, имеющих повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) типа 2, а также для принятия решения о тактике ведения такого пациента, благодаря которой можно добиться исчезновения или по крайней мере уменьшения выраженности основных проявлений МС. Кроме того, использование понятия МС дает возможность прогнозировать уровень распространенности ССЗ, смертности вследствие ССЗ, сахарного диабета типа 2 и всех причин в определенных популяциях во всем мире [1].

Согласно рекомендациям Европейского общества АГ и Европейского общества кардиологов по АГ (2007 г.), а также рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению АГ (2008 г.) МС наряду с СД выделен в отдельную категорию факторов, влияющих на прогноз в системе стратификации дополнительного сердечно-сосудистого риска у больных АГ. Таким образом, больные, имеющие МС, уже при высоком нормальном уровне АД могут быть отнесены к группе высокого дополнительного риска. В немалой степени это связано с частым субклиническим поражением жизненно важных органов у пациентов с МС, что проявляется в снижении фильтрационной функции почек, повышении жесткости артерий, микроальбуминурии (МАУ), гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), диастолической дисфункции, увеличении размеров полости ЛЖ, утолщения стенки сонной артерии [2–5]. Многие из этих нарушений проявляются независимо от уровня АД [5].

В настоящее время все шире обсуждается вопрос о влиянии разных метаболических нарушений и их сочетания на распространенность и выраженность пораже-

ния органов-мишеней (ПОМ) у больных АГ. Так, распространенность МАУ, ГЛЖ и изменений стенки общей сонной артерии (ОСА) больше при наличии признаков МС и составляет 12–20, 31,5–69 и 8–69% соответственно [6, 7].

К. Eguchi и соавт. (2007 г.) [8] исследовали влияние МС и его отдельных компонентов на ПОМ у 356 лиц без признаков наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Было показано, что у лиц с МС (9,3%) выше значения индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) ОСА по сравнению с лицами без МС, однако распространенность поражений стенок ОСА была аналогична в обеих группах. Отдельно каждый компонент МС ассоциировался со всеми тремя признаками ПОМ (ГЛЖ, атеросклероз сонных артерий и МАУ).

В работе С. Cuspidi и соавт. (2007 г.) [6], проведенной с участием 3266 больных АГ, было показано, что МС у лиц с АГ ускоряет развитие ПОМ и таким образом увеличивает сердечно-сосудистый риск независимо от возраста пациентов. Так, в общей популяции исследуемых лиц риск ГЛЖ, изменений состояния ОСА и МАУ увеличивался в 2,5 ($p=0,003$), 2,2 ($p=0,005$) и 1,5 раза ($p=0,01$) соответственно.

В приведенных исследованиях была показана независимая связь между МС и субклиническим поражением ССС и почек как в общей популяции, так и у больных с АГ. Кроме того, по данным работ, проведенных в отделе системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова, также было установлено, что наличие МС способствует более раннему и выраженному ПОМ у больных АГ. У больных АГ с МС увеличивается вероятность поражения сердца и мозга почти в 5 раз, поражения почек – в 3 раза и сосудов – в 2 раза больше по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений. У больных АГ с МС достоверно ча-

ще отмечается поражение хотя бы одного органа-мишени по сравнению с большими АГ без метаболических нарушений (шансы у больших АГ с МС иметь поражение хотя бы одного органа-мишени в 3 раза выше, чем у больших АГ без МС) [9].

Однако дискуссионным остается вопрос о возможной связи числа одновременно встречающихся компонентов МС с частотой и выраженностью ПОМ, работы, посвященные изучению данной проблемы, немногочисленны и противоречивы.

J.Navarro и соавт. (2007 г.) [10] исследовали взаимосвязь между МС, ПОМ и диагностированными заболеваниями ССС у 8331 больного АГ пожилого возраста, которые не страдают СД. Исследователи продемонстрировали, что наличие МС независимо взаимосвязано с более высокой распространенностью гипертонического ПОМ и заболеваний ССС, что свидетельствует в пользу того, что МС является показателем риска при АГ. МС был диагностирован у 32,6% больных, кроме того, имела место линейная взаимосвязь между большим числом компонентов МС с большей распространенностью ГЛЖ по данным электрокардиографии – ЭКГ ($p < 0,001$), нарушениями функции почек ($p < 0,001$) и установленным заболеванием ССС ($p = 0,001$). Полученные результаты не изменились после корректировки пациентов по возрасту и полу.

Однако в других работах такая связь не подтверждалась. В связи с этим изучение частоты и выраженности ПОМ, определение относительного риска ПОМ у больных АГ с разным числом компонентов МС, выделение отдельных компонентов МС, влияющих на выраженность ПОМ, позволит стратифицировать больных по величине риска развития ССЗ и разработать превентивные стратегии в отношении выявленных факторов.

В отделе системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова проведено исследование, целью которого явилось изучение взаимосвязи МС с разным количеством компонентов с тяжестью АГ и ПОМ (сердца, почек, сосудов) у больных АГ с МС.

В исследовании приняли участие 403 больных АГ с МС, согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов, Российского медицинского общества по АГ 2009 г. Все включенные в исследование пациенты имели признаки абдоминального ожирения (АО), индекс массы тела – ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ и АГ 1–3-й степени, длительность АГ составляла от 6 мес до 15 лет, в среднем $4,8 \pm 3,2$ года. Возраст пациентов варьировал в пределах от 25 до 66 лет, в среднем составил $41,2 \pm 0,9$ года.

Критериями исключения были тяжелые ССЗ, включающие острый инфаркт миокарда, стенокардию III–IV функционального класса, нестабильную стенокардию, сердечную недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, клинически значимые изменения ЭКГ, требующие немедленной терапии; вторичные АГ: реноваскулярная, эндокринная (феохромомцинома, болезнь Иценко–Кушинга, СД, тиреотоксикоз и др.); хроническая почечная недостаточность; тяжелые нарушения функции печени (превышение уровня трансаминаз в 2 раза и более нормы); беременность и период лактации.

Методы исследования

Антропометрические методы: окружность талии – ОТ (показатель АО) определяли при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно под краем реберной дуги. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$, возведенный в квадрат.

Показатели – холестерин, триглицериды, определяли в пробах венозной крови, взятой натощак, т.е. не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи, при помощи ферментативного колориметрического метода с использованием наборов фирмы «DiaSys» (Германия) на биохимическом анализаторе «Express Plus» (фирма CHIRON/Diagnostics, Великобритания). Содержание глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным ме-

тодом с использованием набора «Glucose GOD-PAP» (фирма Roche) на анализаторе «Expres Plus» (фирма CHIRON/Diagnostics, Великобритания). Результаты выражали в ммоль/л. Проведение перорального теста толерантности к глюкозе начинали не позднее 10 ч утра. После забора пробы венозной крови для определения уровня глюкозы натощак пациент принимал внутрь 75 г дегидратированной глюкозы, разведенной в 200 мл воды, после чего через 2 ч осуществляли следующий забор крови для определения постпрандиального уровня глюкозы. Регистрация ЭКГ в 12 отведениях проводилась по стандартной методике.

МАУ определяли методом иммунотурбидиметрического анализа. За норму принимали концентрацию альбумина в моче менее 20 мг/л в ночной порции. Регистрация ЭКГ в 12 отведениях проводилась по стандартной методике.

Определение показателей суточного профиля АД методом суточного мониторирования АД проводили с помощью неинвазивного портативного монитора АВРМ (Meditech, Венгрия), который автоматическим образом и сохранял в памяти величины АД на протяжении 24–26 ч с интервалами 15 мин днем (с 7 до 23 ч) и 30 мин ночью (с 23 до 7 ч). Обработку данных производили по специальным программам, созданным в отделе новых методов диагностики и лечения НИИ кардиологии РКНПК. В суточном профиле АД рассчитывали усредненные по времени значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) за три временных промежутка – 24 ч, день и ночь по формуле: $M = \sum x / n$, где M – среднее значение АД; x – единичное значение АД; n – число измерений. «Нагрузку давлением» для САД и ДАД оценивали по двум показателям: индексу времени и нормированному индексу площади АД. Индекс времени определялся как процент времени, в течение которого АД превышало нормальный уровень – днем выше 140/90 мм рт. ст., ночью выше 120/80 мм рт. ст. Индекс площади – показатель площади под кривой суточного профиля АД, т.е. площадь фигуры, ограниченная кривой повышенного АД и линией нормального АД для дня (140/90) и ночи (120/80 мм рт. ст.). Суточный ритм АД оценивали по степени ночного снижения САД и ДАД, рассчитанной по разнице между средними величинами АД за день и ночь и отнесенной к средним дневным величинам АД (%). В качестве показателя вариабельности АД рассчитывали среднеквадратичное отклонение от средних значений САД и ДАД отдельно для дневных и ночных часов.

Эхокардиография выполнялась на приборе «System Five» (GE, США). Определялись следующие показатели: конечно-диастолический размер, конечно-систолический размер ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась в двумерном режиме по формуле «площадь–длина» [11].

ИММЛЖ определяли как соотношение показателей массы миокарда к площади поверхности тела (ППТ). У пациентов с избыточной массой тела ППТ определяли с использованием модифицированной формулы:

- для мужчин ППТ идеал = $0,197 \times \text{рост} + 0,95$;
- для женщин ППТ идеал = $0,216 \times \text{рост} + 0,83$.

ГЛЖ диагностировалась в тех случаях, когда соответствующая индексированная ММЛЖ превосходила пороговые значения: для индексации на ППТ $> 102 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $> 88 \text{ г/м}^2$ для женщин рекомендации ASE (2005 г.) [12].

Ультразвуковое исследование сонных артерий выполнялось в положении больного лежа на аппарате «Acuson 128XP/10» (США) с линейным датчиком 7 мГц при незначительном отклонении головы пациента в противоположную сторону. Измерения проводились в В-режиме в продольном сечении по дальней стенке артерии на расстоянии от 1,0 до 1,5 см проксимальнее бифуркации ОСА. За норму принимали показатель ТИМ ОСА $< 0,9$ мм. Также анализировали показатели ТИМ для мужчин и женщин в соответствии с рекомендациями Американского обще-

ства эхокардиографии по каротидному ультразвуку от 2008 г. [13]. При анализе учитывались следующие границы нормальной величины ТИМ:

- для мужчин до 40 лет – 0,7 мм, от 40 до 50 – 0,8 мм, старше 50 – 0,9 мм;
- для женщин до 45 лет – 0,7 мм, от 45 до 60 – 0,8 мм, старше 60 – 0,9 мм.

Для статистической обработки применяли метод Фишера и критерий χ^2 (параллельно вычисляли также традиционно используемый в биомедицинских исследованиях t-критерий Стьюдента для нормально распределенных переменных). Для каждого признака (из числа включенных в анализ) проводили попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций) с выявлением достоверных различий между ними.

Результаты исследования и их обсуждение

Все включенные в исследование пациенты имели признаки АО и АГ 1–3-й степени. В зависимости от числа одновременно встречающихся компонентов МС пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли пациенты, имевшие минимальное количество компонентов МС, т.е. один дополнительный критерий (n=92), во 2-ю – 2–3 дополнительных критерия (n=251) и в 3-ю – 4–5 дополнительных критериев (n=55), т.е. максимально возможное количество.

Возраст пациентов 1-й группы в среднем составил 50,5±0,76 года. По половому признаку пациенты данной группы распределились в соотношении: 65% женщин и 35% мужчин. Средний ИМТ пациентов с минимальным количеством компонентов МС составил 31,9±0,37 кг/м². ОТ в среднем составила 106,5±0,88 см (табл. 1).

Среди пациентов с минимальным количеством компонентов МС (1-й группы) 1-я степень АГ регистрировалась в 52% случаев, 2-я – 40% и 3-я – лишь у 8% больных.

У пациентов 1-й группы лишь в 23% случаев отсутствовало ПОМ, поражение одного органа имели 33% больных, двух – 34% и трех – 11%, т.е. уже среди пациентов с минимальным количеством компонентов МС 77% имели какой-либо признак ПОМ (рис. 1). При этом распространенность ПОМ не соответствовала уровню АД, более 1/2 больных 1-й группы имели лишь 1-ю степень АГ, полученные нами данные соотносятся с данными других исследователей [14, 15]. При этом ГЛЖ по данным эхокардиографии выявлялась у 69% пациентов с минимальным количеством компонентов МС, ИММЛЖ у данных больных составил 101,5±1,15 г/м². Кроме того, по данным литературы, некоторые субклинические ПОМ у больных с МС, в частности ГЛЖ, проявляются независимо от наличия повышенного АД [14]. МАУ диагностирована у 46% больных 1-й группы, уровень микроальбумина мочи составил 42,9±4,55 мг/л. Поражение ОСА, оцениваемое по

величине ТИМ, имели 19% пациентов 1-й группы, ТИМ равнялась 0,76±0,02 мм (табл. 2).

Во 2-й группе (2–3 дополнительных критерия МС) возраст пациентов в среднем составил 51,9±0,6 года. В данной группе было 55% женщин и 45% мужчин. ИМТ пациентов 2-й группы в среднем составил 32,6±0,20 кг/м². ОТ достоверно отличалась от ОТ пациентов 1-й группы ($p<0,005$) и в среднем составила 109,8±0,49 см (см. табл. 1).

По степени тяжести АГ пациенты 2-й группы распределились следующим образом: 1-ю степень АГ имели 30% больных, 2-ю – 40% и 3-ю – 30%, т.е. равномерно.

Во 2-й группе не имели ПОМ уже только 12% пациентов, один орган был поражен у 30% больных, два – у 36% и три – у 23% (см. рис. 1). ИММЛЖ превышал нормальные значения уже у 76% больных 2-й группы и составил 105,1±0,74 г/м². Признаки МАУ имели 57% пациентов, ее значение составило 57,7±3,87 мг/л. ТИМ была увеличена у 37% больных с 2–3 дополнительными признаками МС (2-я группа), ее величина равнялась 0,86±0,01 мм, что достоверно отличалось от значений, полученных в 1-й группе (см. табл. 2).

Возраст пациентов 3-й группы (4–5 дополнительных критериев МС) в среднем составил 54,9±1,3 года. В группе было 56% женщин и 44% мужчин. Средний ИМТ пациентов с максимальным количеством компонентов МС составил 32,0±0,32 кг/м². ОТ в среднем составила 110,7±0,67 см, что достоверно больше, чем у пациентов 1-й группы ($p<0,005$); см. табл. 1.

АГ 1-й степени имели 16% пациентов 3-й группы, 2-й – 30% и 3-й – 51% больных с максимальным количеством компонентов МС.

В группе пациентов с максимальным количеством компонентов МС не имели ПОМ лишь 7% больных, один орган был поражен у 16% пациентов, два – у 30% и три – у 47%. Таким образом, по мере возрастания числа компонентов МС происходит увеличение количества ПОМ, практически 1/2 пациентов с максимальным количеством компонентов МС имели поражение трех органов-мишеней (см. рис. 1).

ГЛЖ диагностировалась у 90% больных 3-й группы. ИММЛЖ составил 109,3±1,41 г/м², что достоверно отличалось от значений, зарегистрированных в 1-й группе. МАУ у данных больных была выявлена в 76% случаев, и ее уровень составил 68,4±5,33 мг/л, что также было достоверно выше, чем у больных 1-й группы. Поражение ОСА выявлено у 51% больных с максимальным количеством компонентов МС, значение ТИМ составило 0,92±0,03 мм (см. табл. 2). С увеличением числа компонентов МС регистрируются достоверно более высокие значения ИММЛЖ, МАУ и ТИМ, что свидетельствует о возрастании тяжести МС у пациентов с максимальным количеством критериев МС, что согласуется с мнением других исследователей [16–19].

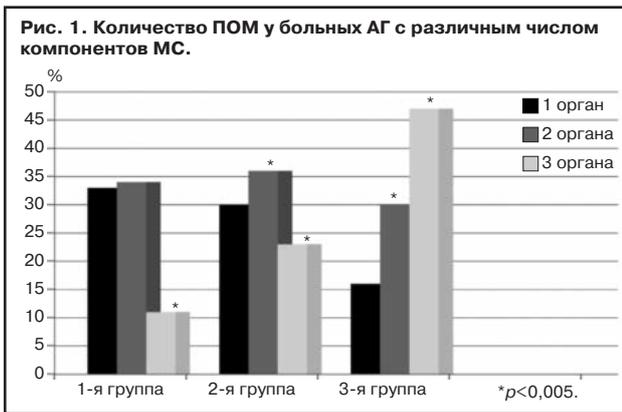
Таблица 1. Клиническая характеристика больных АГ с разным количеством дополнительных компонентов МС

Показатель	Пациенты с 1 дополнительным критерием (n=92)	Пациенты с 2–3 дополнительными критериями (n=251)	Пациенты с 4–5 дополнительными критериями (n=55)
Возраст, лет	50,5±0,8	51,9±0,6	54,9±1,3
Масса тела, кг	89,4±1,39	92,1±0,81	88,3±1,58
ИМТ, кг/м ²	31,9±0,37	32,6±0,20	32,0±0,32
ОТ, см	106,5±0,88*	109,8±0,49	110,7±0,67*

*Здесь и в табл. 2: $p<0,005$ между группами.

Таблица 2. Выраженность ПОМ у больных АГ в зависимости от количества компонентов МС

Показатели	Пациенты с 1 дополнительным критерием (n=92)	Пациенты с 2–3 дополнительными критериями (n=251)	Пациенты с 4–5 дополнительными критериями (n=55)
ИММЛЖ, г/м ²	101,5±1,15*	105,1±0,74*	109,3±1,41*
МАУ, мг/л	42,9±4,55*	57,7±3,87*	68,4±5,33*
ТИМ, мм	0,76±0,02*	0,86±0,01*	0,92±0,03*



Проведена оценка риска поражения сердца, характеризующегося развитием ГЛЖ и выражающегося в увеличении ИММЛЖ в зависимости от числа компонентов МС. Риск развития ГЛЖ монотонно увеличивался с повышением числа компонентов МС и у больных с максимальным числом критериев МС составил 1,21 доверительный интервал – ДИ 1,06–1,33, $p < 0,05$ (рис. 2).

Среди компонентов МС помимо повышенного АД и АО самыми существенными факторами риска развития ГЛЖ были: повышение глюкозы крови натощак выше 6,1 ммоль/л, относительный риск (ОР) 1,24 ДИ 1,12–1,37, $p < 0,005$, повышение уровня триглицеридов выше 1,7 ммоль/л, ОР 2,61, ДИ 1,84–3,69, $p < 0,001$.

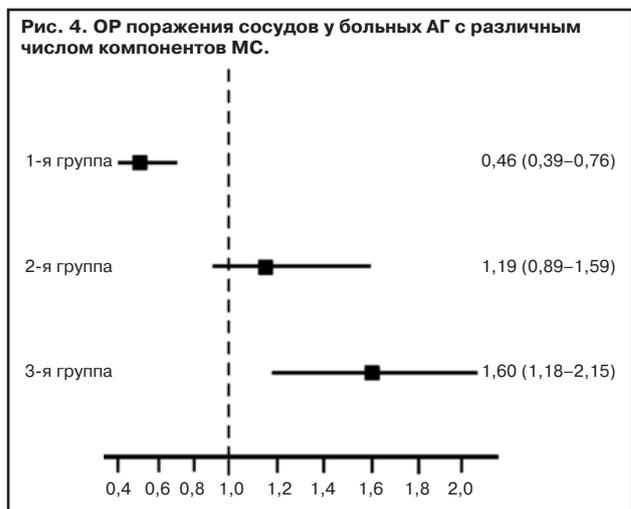
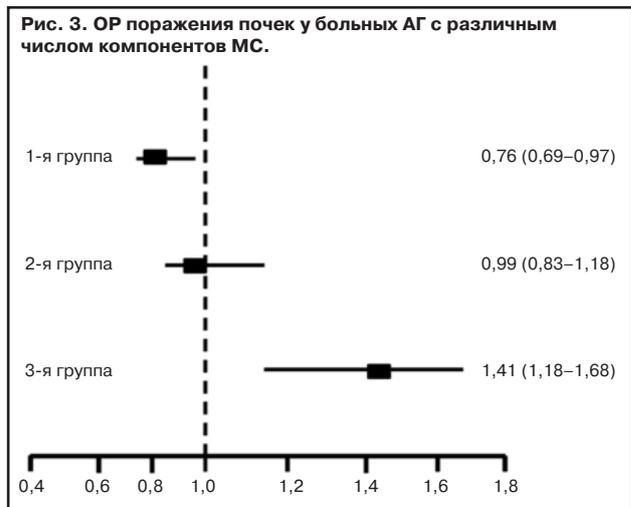
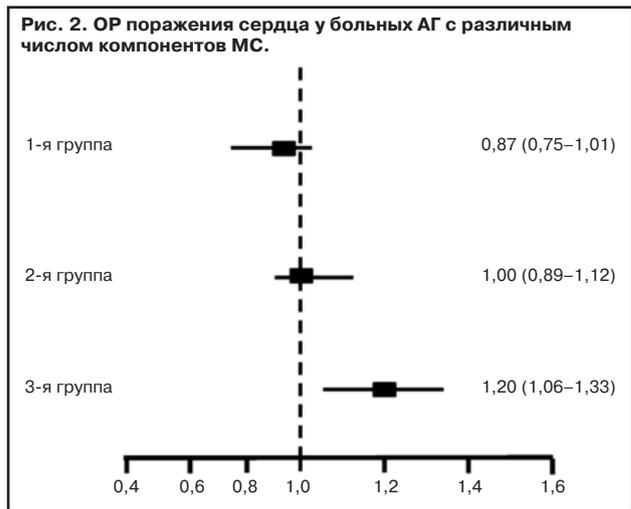
Риск снижения функции почек, характеризующийся повышением микроальбумина мочи, также был оценен в зависимости от числа компонентов МС. Риск развития МАУ также монотонно возрастал с увеличением числа компонентов МС и у больных с максимальным числом компонентов МС составил 1,41 ДИ 1,18–1,68, $p < 0,05$ (рис. 3).

Компонентами МС, оказавшими значимое влияние на развитие МАУ, помимо АГ и АО были: повышение уровня тощачковой глюкозы выше 6,1 ммоль/л, ОР 1,32, ДИ 1,11–1,54, $p < 0,05$, повышение уровня постпрандиальной гликемии выше 7,8 ммоль/л, ОР 1,31, ДИ 1,09–1,58, $p < 0,05$.

Исключение не составил и риск атеросклеротического поражения сонных артерий, оцененный по показателю ТИМ. Он также достоверно увеличивался с повышением числа компонентов МС и у пациентов с максимальным числом критериев МС составил 1,6, ДИ 1,18 – 2,15, $p < 0,01$ (рис. 4).

Среди компонентов МС, оказавших достоверное влияние на состояние ОСА, были: повышение глюкозы крови натощак выше 6,1 ммоль/л, ОР 1,63, ДИ 1,25–2,12, $p < 0,005$, повышение уровня постпрандиальной гликемии выше 7,8 ммоль/л, ОР 1,42, ДИ 1,09–1,86, $p < 0,05$, повышение уровня липопротеидов низкой плотности выше 3 ммоль/л, ОР 1,62, ДИ 1,16–2,28, $p < 0,05$, повышение уровня триглицеридов выше 1,7 ммоль/л, ОР 1,98, ДИ 1,51–2,59, $p < 0,05$.

Таким образом, ГЛЖ достоверно чаще регистрируется в присутствии тощачковой гипергликемии и гипертриглицеридемии, на функциональное состояние почек оказывают влияние уровень тощачковой и постпрандиальной гликемии, состояние сосудистой стенки преимущественно зависит от уровня тощачковой и постпрандиальной гликемии, концентрации липопротеидов низкой плотности и триглицеридов помимо повышенного АД и АО. То есть все компоненты МС в той или иной мере оказывают влияние на ПОМ, однако АГ, АО и уровень тощачковой гликемии были связаны с поражением всех трех органов-мишеней (сердце, почки и сосуды). Аналогичные данные были получены и другими исследователями в исследовании L.Ferraga и соавт. (2007 г.) [20], которые изучали вклад МС в развитие нарушений структуры и свойств ЛЖ, МС был выявлен у 21,6% лиц общей выборки. Среди всех компонентов МС большее влияние на ММЛЖ помимо уровня АД и ОТ оказывал уровень глюкозы плазмы крови. В других исследованиях также было показано



приоритетное влияние тощачковой гипергликемии на состояние органов-мишеней [21, 22].

Таким образом, ОР ПОМ – сердца, почек и сосудов – имеет линейную связь с количеством компонентов МС. С увеличением их числа он возрастает, из всех компонентов МС АГ, АО и тощачковая гипергликемия были связаны с поражением всех трех органов-мишеней одновременно.

Выводы

1. С увеличением числа компонентов МС регистрируется достоверное увеличение степени АГ.
2. Большинство больных с минимальным количеством компонентов МС имеют какое-либо ПОМ, чаще всего при этом выявляется ГЛЖ.

3. По мере увеличения числа компонентов МС проследит достоверное увеличение количества ПОМ.
4. У пациентов с максимальным количеством компонентов МС регистрируются достоверно более высокие значения ИММЛЖ, МАУ и ТИМ по сравнению с пациентами со средним и минимальным числом компонентов МС.
5. Риск ПОМ – сердца, почек и сосудов имеет линейную связь с числом дополнительных компонентов МС, с их увеличением он возрастает.
6. ОР одновременного поражения сердца, почек и сосудов у больных АГ с МС помимо повышенного АД и АО ассоциируется с увеличением уровня тощачковой гликемии.

Литература

1. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010; 53: 600–5.
2. Mule G, Nardi E, Cottone S et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 257: 503–13.
3. Cuspidi C, Meani S, Fusi V et al. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens* 2005; 23: 875–82.
4. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern med* 2005; 44: 1232–8.
5. Cuspidi C, Meani S, Fusi V et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; 23: 1589–95.
6. Cuspidi C, Meani S, Valerio C et al. Age and target organ damage in essential hypertension: role of the metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2007; 20 (3): 296–303.
7. Cuspidi C, Valerio C, Giudici V et al. Metabolic syndrome and multiple organ damage in essential hypertension. *Blood Pressure* 2008; 17: 195–203.
8. Eguchi K, Schwartz JE, Roman MJ et al. Metabolic syndrome less strongly associated with target organ damage than syndrome components in a healthy, working population. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9 (5): 337–44.
9. Шарипова Г.М. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома. Дис. д-ра мед. наук. М., 2009.
10. Navarro J, Redón J, Cea-Calvo L et al. Metabolic syndrome, organ damage and cardiovascular disease in treated hypertensive patients. *The ERICHTA study: Blood Press* 2007; 16 (1): 20–7.
11. Саидова МА, Сергакова ЛМ, Атауллаханова ДМ и др. Современные эхокардиографические подходы к оценке гипертрофии миокарда и структурного состояния левого желудочка у больных артериальной гипертензией. *Методическое пособие для врачей*. М., 2007.
12. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1446–47.
13. Stein J, Korcarz CE, Hurst RT et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by Society for vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21 (2): 93–111.
14. Mancia G, Bombelli M, Corrao G et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40–7.
15. Cuspidi C, Meani S, Valerio C et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; 23: 1589–95.
16. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F et al. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in non-diabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005; 257: 454–60.
17. Azevedo A, Bettencourt P, Almeida PB et al. Increasing number of components of the metabolic syndrome and cardiac structural and functional abnormalities – cross-sectional study of the general population. *MC Cardiovascular Disorders* 2007; 7: 17.
18. Mule G, Nardi E, Cottone S et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 257: 503–13.
19. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005; 44: 1232–8.
20. Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M, Zanchetti A. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio Study. *J Hum Hypertens* 2007; 21 (10): 795–801.
21. Redon J, Rovira E, Miralles A et al. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 794–8.
22. Segura J, Campo C, Roldan C et al. Hypertensive renal damage in metabolic syndrome is associated with glucose metabolism disturbances. *J Am Soc Nephrol* 2004; 1: 37–42.

— * —

Значение артериальной гипертензии в развитии поражения головного мозга – от легких когнитивных нарушений к деменции

В.Н. Шишкова

ГУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва

Резюме

Проблема нарушений когнитивных функций у пациентов с соматическими заболеваниями сегодня занимает ведущую позицию, поскольку представляет собой одно из наиболее распространенных проявлений органического поражения головного мозга. Роль артериальной гипертензии (АГ) в формировании когнитивных нарушений (КН) была показана в крупных эпидемиологических исследованиях. КН выявляются у 73% пациентов как среднего, так и пожилого возраста с длительностью АГ более 5 лет. Раннее выявление потенциально излечимых когнитивных расстройств – одна из важных задач современного врача-терапевта, кардиолога, эндокринолога, семейного врача, поскольку пациенты на ранних стадиях КН составляют большинство из обратившихся за помощью. В современном мире часто действия врачей первичного звена являются определяющими в прогнозе развития деменции, так как выявление ранних недементных форм КН и своевременное адекватное лечение сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь АГ, часто вполне достаточно, чтобы выраженность КН у пациента значительно уменьшилась, а деменция никогда не наступила.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, артериальная гипертензия, лозартан, амлодипин.

Place of arterial hypertension in brain lesion development – from minor cognitive disorders to dementia

V.N. Shishkova

Summary

The problem of cognitive impairment in patients with somatic diseases today occupies a leading position, as it represents one of the most widespread manifestations of organic brain damage. The role of arterial hypertension (AH) in the formation of cognitive impairment (CI) has been shown in large epidemiological studies. CI detected in 73% of patients of both middle and senior age with hypertension duration of more than 5 years. Early detection of potentially treatable cognitive disorders is one of the most important tasks of the modern practitioner, cardiologist, endocrinologist, family doctor, as the patients in the early stages of CI constitute the majority of people seeking help. In today's world, primary care physicians' actions are often crucial in the prediction of dementia, since the detection of early forms of non-dementia CI and timely and adequate treatment of cardiovascular disease, especially hypertension, is often enough for the severity of the CI patients was significantly decreased, and dementia never came.

Key words: cognitive disorders, dementia, arterial hypertension, losartan, amlodipine.

Сведения об авторе

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ГУЗ ЦПРиН

Проблема нарушений когнитивных функций у пациентов с соматическими заболеваниями сегодня занимает ведущую позицию по многим причинам. Первая – это прогрессивный рост числа таких пациентов, у которых возникающие расстройства приводят к снижению качества жизни, нарушению социальной и профессиональной деятельности, а порой, в случае деменции – к инвалидизации и развитию полной зависимости от окружающих. Вторая – низкий охват врачами-специалистами (неврологами, психиатрами, нейропсихологами и т.д.) на тех этапах развития заболевания, когда можно реально что-то предпринять и предотвратить дальнейшее прогрессирование состояния. Третья – отсутствие реальных знаний и практических навыков по ранней диагностике когнитивных расстройств у врачей первичного звена, у тех, кто видит пациента первым и наблюдает достаточное количество времени до появления тяжелых симптомов деменции. Возможна еще одна причина: отсутствие понимания у врача-терапевта или кардиолога важности такого вмешательства. Безусловно, взаимосвязь всех факторов делает эту проблему достаточно сложной, однако во всем можно разобраться.

Определение когнитивных функций

Под «когнитивными функциями» (КФ) понимают наиболее сложные функции головного мозга, при помощи которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Синонимами термина КФ являются: «познавательные функции», «высшие мозговые, или высшие психические функции», а это:

- восприятие (гнозис) – способность к распознаванию информации, поступающей от органов чувств;
- память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную в течение жизни информацию;

- праксис – способность приобретать, сохранять и использовать разные двигательные навыки;
- речь – способность к вербальной коммуникации, которая включает в себя понимание обращенной речи, построение собственного речевого высказывания, чтение и письмо;
- управляющие функции – способность управлять своей познавательной деятельностью и поведением, в том числе ставить перед собой ту или иную задачу и контролировать ее выполнение [1].

Хорошо известно, что когнитивные способности взрослых здоровых лиц весьма различны, так как в большинстве своем КФ имеют условно-рефлекторный механизм и развиваются после рождения под воздействием окружающего социума. В процессе взросления и обучения происходит дальнейшее совершенствование КФ, пока они не достигнут своего пика, индивидуального для каждого человека. О нарушениях КФ можно говорить в тех случаях, когда какое-либо заболевание приводит к снижению когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем у данного человека.

Таким образом, когнитивные нарушения (КН) – это ухудшение по сравнению с индивидуальной нормой одной или нескольких из следующих КФ: памяти, праксиса, гнозиса, речи, мышления или управляющих функций. Необходимо отметить закономерность: чем выше уровень ежедневной интеллектуальной нагрузки у человека, тем быстрее он отметит начальные признаки снижения КФ, и это будет его беспокоить, в отличие от того, кто не так интенсивно эксплуатирует свой интеллект повседневно. Поэтому еще на этапе сбора анамнеза уточнение профессии человека (инженер, менеджер, спортсмен, слесарь и т.д.) дает врачу возможность дифференцировать разные уровни нарушений КФ.

Распространенность когнитивных расстройств

По общим оценкам, на сегодняшний день в мире насчитывается около 24,3 млн больных деменцией [2]. Наи-

более распространенной причиной развития деменции является болезнь Альцгеймера (БА), которая лежит в основе примерно 60% случаев тяжелых КН, вторая по распространенности – сосудистая деменция (СД), является исходом прогрессии цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Однако сегодня уже точно подтвержден факт выраженного влияния на прогрессию БА распространенных сосудистых факторов риска ЦВЗ – артериальной гипертензии (АГ), ожирения, гиподинамии, атеросклероза, сахарного диабета. Таким образом, и БА, и СД могут иметь смешанный патогенез, что важно понимать для уточнения прогноза у пациента. В России насчитывается не менее 1,5 млн человек, страдающих хроническими формами ЦВЗ с исходом в СД [3].

Когда развивается СД

СД является результатом прогрессирующего развития хронической ишемии головного мозга (ХИМ), которую в отечественной неврологии часто обозначают термином «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ), подразумевая прогрессирующее многоочаговое расстройство функций головного мозга, обусловленное недостаточностью его кровообращения [4].

В основе ХИМ лежит медленно прогрессирующее нарушение кровоснабжения мозга, ведущее к постепенно нарастающим диффузным изменениям его паренхимы с расстройством мозговых функций и появлением разных клинических синдромов. На начальных этапах они носят функциональный характер и являются обратимыми. В дальнейшем, по мере прогрессирования недостаточности мозгового кровообращения, нарушения приобретают необратимый характер, и возникают диффузные морфологические изменения мозга, которые выражаются в атрофии части мозговой ткани, и, чем больше объем атрофии, тем выраженнее клинические дефекты.

ХИМ также может служить основой для развития острой недостаточности мозгового кровообращения, т.е. инсульта или транзиторной ишемической атаки.

Как правило, ХИМ не является отражением изолированного поражения только сосудов головного мозга. Развитию ее способствует ряд состояний, которые принято называть факторами риска. Факторы риска делятся на корригируемые, т.е. на которые можно повлиять лекарством или другим методом лечения, и некорригируемые, т.е. неизменные.

К некорригируемым факторам риска относятся пожилой возраст, пол и наследственная предрасположенность. Известно, например, что инсульт или ХИМ у родителей увеличивает вероятность развития сосудистых заболеваний у детей. На эти факторы нельзя повлиять, но они помогают заранее выявить лиц с повышенным риском развития сосудистой патологии головного мозга и помочь предотвратить у них раннее развитие болезни.

Основными корригируемыми факторами развития ХИМ, а следовательно и СД, являются атеросклероз и АГ. Выделяют три стадии ХИМ.

Для I стадии характерно преобладание субъективных жалоб больного на эмоциональные расстройства, легкое снижение памяти, умственной работоспособности, диффузные головные боли, расстройство сна. В неврологическом статусе отмечаются рассеянные очаговые неврологические симптомы; четкий клинический неврологический синдром выделить не представляется возможным. Редко устанавливается неврологом диагноз ХИМ I стадии, так как в этот момент развития заболевания пациент наблюдается (если вообще регулярно посещает врача) в основном только у терапевта или кардиолога с разными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

У больных с ХИМ II стадии выявляемая неврологическая симптоматика позволяет установить ведущий клинический синдром. Отмечается значительно большая выраженность как субъективных, так и объективных нару-

шений. При нейровизуализации могут определяться негрубые атрофические изменения (утрата мозговой ткани в объеме 10–25 мм³), выявляется поражение перивентрикулярного белого вещества – лейкоареоз.

ХИМ III стадии характеризуется диффузными изменениями мозговой ткани, которые приводят к развитию грубых очаговых симптомов. В картине заболевания на этой стадии можно выявить одновременно несколько клинических синдромов. По данным нейровизуализационных исследований отмечаются выраженный лейкоареоз и атрофия ткани головного мозга объемом 25 мм³ и более [5].

Среди основных клинических синдромов, которые развиваются у пациентов с выраженной ХИМ II–III стадии и часто отражаются в жалобах больных на приеме у терапевта или кардиолога, можно выделить следующие:

- цефалгический – разной интенсивности головная боль, мигрень;
- вестибуло-атактический – нарушение равновесия, статики и динамики – головокружение, «шум» или «звон» в ушах или голове, шаткость при стоянии и ходьбе, неустойчивость, возможны «бросания» в стороны и падения;
- пирамидный – это очень легкая форма пареза (паралича), когда нет еще изменений в соответствующих мышцах, но уже появляются патологические пирамидные симптомы, которые свидетельствуют о процессе в нервных волокнах на любом из участков от коры головного мозга до соответствующего спинномозгового сегмента спинного мозга;
- псевдобульбарный – это нарушение глотания: больные поперхиваются, нарушения речи: речь смазана, заменяются буквы и слова, появляется дисфония, больные могут плакать или смеяться непроизвольно, появляются симптомы орального автоматизма – их определяет невролог (например, при прикосновении молоточком к губам они вытягиваются в трубочку – хоботковый рефлекс);
- амиостатический – паркинсонический синдром: угасают мимические эмоциональные движения, нарушается походка: больной ходит медленно, маленькими шаркающими шагами, согнувшись, появляются скованность движений, тремор головы, рук, повышается мышечный тонус;
- синдром пароксизмальных расстройств – внезапные падения, обмороки;
- синдром психических, эмоциональных расстройств, КН (эмоционально-аффективные нарушения, изменения характера пациента не в лучшую сторону, разные расстройства сна, развитие КН – умеренные когнитивные расстройства или деменция) [5].

Ранние клинические проявления сосудистых КН

Важно понимать, что у пациентов с ХИМ на самых ранних этапах развития нарушения кровообращения в головном мозге в молодом и среднем возрасте почти всегда отмечаются когнитивные расстройства разной степени выраженности.

КН представляют собой одно из наиболее распространенных проявлений органического поражения головного мозга, при существующей ХИМ они лучше других проявлений коррелируют с объемом пораженной ткани мозга и зачастую определяют общую тяжесть состояния [6].

Учитывая, что на самых ранних этапах формирования ХИМ и КН пациентов могут наблюдать только терапевты или кардиологи, нужно дать характеристику стадиям данного процесса, понятную врачу-не неврологу.

Итак, в своем развитии сосудистые КН проходят следующие этапы:

- 1) сердечно-сосудистые заболевания без поражения головного мозга;
- 2) клинически бессимптомные сосудистые поражения головного мозга;
- 3) легкие сосудистые КН;
- 4) умеренные сосудистые КН;
- 5) СД [4].

В XX в. в медицине основной акцент в изучении и лечении КН делался в отношении деменции. Сегодня разви-

тие методов диагностики и лечения недостаточности КФ привело к значительному повышению интереса к проблеме недементных (легких и умеренных) когнитивных расстройств [7].

Термин «умеренные КН» (УКН) впервые был предложен R.Petersen в 1999 г. [8]. Согласно критериям УКН могли быть диагностированы при наличии сочетания жалоб на нарушения памяти и объективно подтвержденных нарушений памяти, выявленных при нейропсихологическом тестировании и относительной сохранности других когнитивных способностей. Нарушения памяти не должны ограничивать повседневную активность – этот симптом считался основополагающим для отличия УКН от деменции. Критерии, изначально предложенные R.Petersen, были направлены в первую очередь на выявление ранних – додементных – стадий БА. Последующие исследования показали, что частота распространенности УКН гораздо шире КН, проявляющихся нарушениями памяти. Это привело к пересмотру критериев УКН и созданию новых, в которых не было столь жесткой привязки болезненной симптоматики именно к расстройствам памяти [9].

Современные модифицированные диагностические критерии УКН заключаются в следующем:

1. КН, по словам пациента или его родственников.
2. Нейропсихологическое подтверждение КН.
3. Ухудшение когнитивных способностей по сравнению с недавним прошлым.
4. Отсутствие выраженных нарушений повседневной активности.
5. Отсутствие деменции.

Последующее изучение синдрома УКН позволило выявить его предстadium или предумеренные когнитивные расстройства – состояние, проявляющееся снижением КФ, которое находит свое отражение в жалобах пациента, особенно с исходно высоким уровнем интеллекта и хорошим образованием, и выявляется клинически только при выполнении очень сложных нейропсихологических тестов, а может и вовсе не выявляться [10].

Еще более легкий вариант – так называемые субклинические, субъективные или латентные когнитивные расстройства – состояние, когда снижение КФ ощущается тем же высокообразованным пациентом, которому каждый день нужно эксплуатировать свой интеллект, и это заставляет его обратиться к врачу, но данное состояние никогда не выявляется нейропсихологическими тестами. Здесь необходимо пояснить смысл выделения столь ранних КН, которые, по сути, и четких клинических критериев не имеют.

Субъективные КН долгое время считали проявлением преимущественно тревожных расстройств или вариантом нормы. Всем нам знакомо ощущение забывчивости, возникающее время от времени: мы вдруг не можем вспомнить имя знакомого нам человека, которого мы видели по телевизору, например актера или политика, не сразу вспоминаем, где мы оставили нужную нам вещь, входя в комнату, забываем, зачем шли. Указанные симпто-

мы являются вариантом нормы и связаны не с поражением собственно памяти, а с физиологическими колебаниями внимания. Внимание, в свою очередь, определяется рядом факторов: мотивацией, напряженностью бодрствования, количеством предъявлений запоминаемого материала, увеличением объема работы и/или снижением количества и качества отдыха.

Выделение субъективных КН в отдельный синдром стало следствием того, что в ряде случаев субъективные, но подтвержденные клинически КН могут быть самым ранним проявлением заболевания, в том числе и неуклонно прогрессирующего – БА, при которой максимально раннее выявление симптомов и своевременное назначение симптоматического и патогенетического лечения исключительно важны. Субклинические и предумеренные КН объединили термином «легкие КН» (ЛКН) [11].

Популяционные исследования распространенности ЛКН до настоящего времени не проводились. Однако можно предположить, что их распространенность не уступает распространенности УКН и может составлять более 44% у пациентов с имеющимися АГ или/и атеросклерозом [1, 7].

Раннее выявление потенциально излечимых когнитивных расстройств – одна из важных задач современного врача-терапевта, кардиолога, эндокринолога, семейного врача, поскольку пациенты на ранних стадиях КН составляют большинство из обратившихся за помощью. В современном мире часто действия врачей первичного звена являются определяющими в прогнозе развития деменции, так как выявления ранних недементных форм КН и своевременного адекватного лечения сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь АГ, часто вполне достаточно, чтобы выраженность КН у пациента значимо уменьшилась, а деменция никогда не наступила.

Диагностика КН

Исследование когнитивной сферы у всех пожилых пациентов неоправданно. Однако такое исследование весьма целесообразно и впервые обратившихся пациентов, особенно среднего возраста, если имеют место:

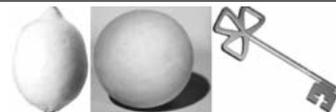
- активные (самостоятельно излагаемые пациентом) жалобы на снижение памяти или трудности концентрации внимания;
- свидетельства родственников о когнитивном снижении за последнее время;
- невозможность для пациента самостоятельно и полно изложить свой анамнез или правильно выполнять рекомендации врача;
- симптом «поворачивающейся головы»: в ответ на вопрос врача пациент поворачивает голову к сопровождающему его родственнику и передразнивает вопрос ему.

Для исследования КФ врач может использовать любые известные ему нейропсихологические методы и тесты. Врачам разных специальностей, в том числе терапевтам и кардиологам, рекомендуется методика «Мини-Ког»

Таблица 1. Методика «Мини-Ког»

Инструкция

«Повторите 3 слова: "лимон", "ключ", "шар". Слова должны произноситься максимально четко и разборчиво, со скоростью 1 слово в секунду. После того как пациент повторил все 3 слова, просим: «А теперь запомните эти слова. Повторите их еще 1 раз». Добиваемся того, чтобы пациент самостоятельно вспомнил все 3 слова. При необходимости повторяем слова до 5 раз

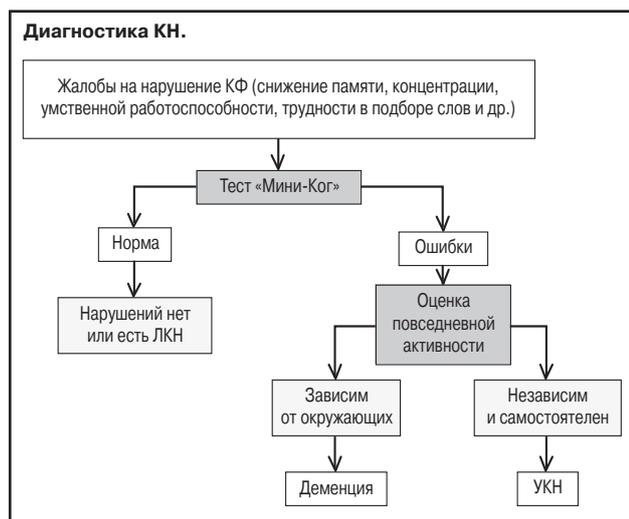


«Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате и со стрелками». Все цифры должны стоять на своих местах, а стрелки должны указывать на 10 ч 15 мин. Больной должен самостоятельно нарисовать круг, расставить цифры и изобразить стрелки. Подсказки не допускаются. Больной не должен смотреть на реальные часы на руке или стене. Вместо 10 ч 15 мин можно просить поставить стрелки на любое другое время



«Теперь давайте вспомним 3 слова, которые мы учили вначале». Если больной не может самостоятельно припомнить слова, то можно предложить подсказку, например: «Вы запоминали еще какой-то фрукт, инструмент, геометрическую фигуру»

Невозможность вспомнить после подсказки хотя бы 1 слово или ошибки при рисовании часов свидетельствуют о наличии клинически значимых КН



(табл. 1). Не отнимающая много времени данная методика является весьма чувствительной. Невозможность вспомнить после подсказки хотя бы 1 слово или ошибки при рисовании часов свидетельствуют о наличии клинически значимых КН (см. рисунок). Определить выраженность таких нарушений можно в беседе с родственниками, задавая им вопросы о степени профессиональной, социальной и бытовой адаптации пациентов.

Возможности современной гипотензивной терапии в профилактике КН

Роль АГ в формировании КН была показана в крупных эпидемиологических исследованиях [12–15]. КН выявляются у 73% пациентов как среднего, так и пожилого возраста с длительностью АГ более 5 лет, причем в виде УКН – 26,5% и ЛКН – 46,5% [15]. По мере утяжеления течения АГ отмечается рост числа и выраженности КН. В продолжавшемся около 30 лет исследовании Honolulu-Asia Aging Study, в котором приняли участие 3735 человек в возрасте от 45 до 50 лет, было показано, что высокое систолическое артериальное давление (САД) в середине жизни прямо коррелировало с риском когнитивного снижения в пожилом возрасте [15].

Первым многоцентровым исследованием, доказавшим преимущества блокаторов рецепторов ангиотензина II – АТ II (БРА) в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с β-адреноблокаторами, было исследование LIFE (изучение влияния лозартана на конечные точки у больных АГ), в котором участвовали 9138 пациентов [16]. По данным LIFE, при одинаковом снижении АД лозартан снижает риск развития инсульта на 25%, а всех сердечно-сосудистых заболеваний – на 13% эффективнее, чем атенолол. Анализ данных в субисследованиях выявил еще более впечатляющие результаты. Так, в подгруппе пациентов с изолированной систолической гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) терапия лозартаном ассоциировалась с уменьшением суммарной частоты сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инсультов и инфарктов миокарда (первичная конечная точка) на 25%, сердечно-сосудистой смерти – на 46%, фатального и нефатального инсульта – на 40%, общей летальности – на 28%. Доказано, что ГЛЖ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ независимо от уровня АД и других факторов риска. Худший прогноз имеют лица с концентрической ГЛЖ. По данным Фремингемского исследования, ГЛЖ ассоциируется с повышенным риском цереброваскулярных осложнений, в частности с развитием инсульта и транзиторной ишемической атаки, у пожилых лиц. В исследовании C.Sierra и соавт. была выявлена жесткая корреляционная связь между скрытыми поражениями мозга и концентрической ГЛЖ [17]. Исследование LIFE также подтвердило прогностическое значение геометрии ЛЖ

Таблица 2. Сравнительное влияние разных факторов и препаратов на КФ у больных АГ (О.Напоп и соавт., 2003; 988 пожилых пациентов)

Факторы, ассоциированные с мышлением и памятью	Коэффициент регресса	p
Возраст	-0,07	<0,001
Уровень образования	+0,63	<0,001
САД	-0,08	<0,01
Блокаторы кальциевых каналов	+0,65	<0,01
Диуретики	+0,12	н.д.
ИАПФ	-0,27	н.д.
Лозартан	+0,64	0,06
β-Адреноблокаторы	+0,32	н.д.

Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, н.д. – нет данных.

на фоне его гипертрофии для развития осложнений у лиц с АГ. Более того, по результатам этого исследования, лозартан эффективнее по сравнению с атенололом вызывал регрессию ГЛЖ, согласно данным эхо- и электрокардиографии [16].

Возможно, в основе церебропротекции лозартана, а также во влиянии на регрессию ГЛЖ лежат сходные механизмы. В последние годы множество данных указывает на то, что определенную защитную роль может играть стимуляция ангиотензиновых рецепторов 2-го типа (АТ₂-рецепторов) при повышении уровня АТ II в крови.

К препаратам, повышающим концентрацию АТ II в крови, относятся БРА, диуретики, дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) и короткодействующие недигидропиридиновые АК.

Положительное влияние дигидропиридиновых АК на риск развития церебральных осложнений связывают не только с влиянием на уровень АТ II, но и с антиоксидантными способностями этих препаратов. В основном это касается высоколипофильных препаратов – амлодипина, лацидипина и нисолдипина. В эксперименте эти препараты снижают интенсивность перекисного окисления холестерина липопротеинов низкой плотности и его проникновение в сосудистую стенку, тем самым замедляя атеросклеротический процесс. Под действием амлодипина, лацидипина или нифедипина у лиц с АГ подавляется образование малонового диальдегида в тромбоцитах, маркера образования свободных радикалов перекисного окисления [18]. Доказано, что длительная терапия современными АК приводит к уменьшению толщины сосудистой стенки, предотвращая развитие каротидного атеросклероза. В проспективном рандомизированном исследовании PREVENT были получены доказательства выраженного антисклеротического действия дигидропиридинового АК III поколения амлодипина [19].

Ранняя терапия АГ является эффективной тактикой предотвращения развития КН и деменции, в том числе и БА. По данным 5-летнего наблюдения, антигипертензивная терапия АК предотвращала развитие деменции в 19 случаях на 1 тыс. леченых пациентов с АГ [20].

Данные исследования SCOPE продемонстрировали отсутствие эффекта предотвращения СД на фоне терапии АГ БРА кандесартаном у пожилых пациентов по сравнению с группой контроля [21]. Исследование MOSES также не выявило достоверного влияния на уровень КН на фоне терапии АГ эпросартаном. Данные исследований с телмисартаном и валсартаном не подтвердили у них наличие протективной функции в отношении КН [22, 23].

Интересные данные были получены в нескольких исследованиях с использованием лозартана. Так, по данным M.Tedesco и соавт. (1999 г.), у пациентов с легкой и умеренной АГ на фоне терапии лозартаном в течение 26 мес было отмечено существенное улучшение КФ, в то время

как лечение гидрохлоротиазидом не влияло на эту функцию [24].

R.Fogari и соавт. (2003 г.) сравнивали влияние лозартана (50 мг) и ателнолола (50 мг) на КФ у 120 пациентов с легкой и умеренной АГ в возрасте 75–89 лет. Через 6 мес лечения эти 2 препарата одинаково эффективно снижали АД. В то же время лозартан существенно улучшал КФ (в частности, кратковременную и долговременную память), тогда как ателнолол практически на нее не влиял [25].

J.Schrader и соавт. в течение 1 года наблюдали 6206 пациентов с АГ в открытом проспективном исследовании AWARE. По данным этих авторов, антигипертензивная терапия на базе лозартана значимо увеличивает пропорцию пациентов с нормальной КФ в течение 1-го года терапии [26].

Имеется ряд данных о том, что лозартан не только достоверно снижает риск развития инсульта (в среднем на 25%), но и улучшает познавательные функции у больных пожилого и старческого возраста с АГ [31]. Необходимо отметить, что именно положительное влияние лозартана на КФ предопределило выигрышную позицию всей группы БРА по влиянию на КН в метаанализе O.Hanon (табл. 2) [27].

J.Braszko и соавт. предложили гипотезу, согласно которой улучшение КФ также связывают со стимуляцией AT₄-рецепторов в головном мозге AT IV [28]. Блокада AT₁-рецепторов БРА приводит к увеличению уровня эндогенного AT II и его конвергенции в AT III, а затем в AT IV. Данная гипотеза подтверждается в экспериментальных работах, проводимых на животных с использованием стимуляторов AT₄-рецепторов, антигипертензивных препаратов, в частности лозартана, а также препаратов, используемых непосредственно для лечения деменции, типа средств на основе гинкго билоба [29].

В следующем анализе возможного влияния на регресс КН на фоне терапии АГ представителями разных классов O.Hanon отметил выраженный эффект АК при добавлении их к другой терапии. В этом исследовании также было показано, что позитивное влияние на улучшение КФ у АК не связано с их антигипертензивной активностью, но они обладают собственными церебропротективными свойствами [30].

Учитывая количество позитивных результатов по влиянию на КН, лидерами среди современных антигипертензивных препаратов можно признать лозартан и дигидропиридиновые АК, которые помимо эффективного контроля АД благоприятно воздействуют на органы-мишени и способны замедлять прогрессирование нарушений когнитивной деятельности, а также развитие деменции.

В настоящее время очень остро стоит вопрос приверженности пациентов лечению: именно постоянство применения препарата является залогом успеха назначенной терапии. Применение фиксированной комбинации позволяет добиться большей приверженности лечению – на 46% по сравнению с теми же компонентами, но в свободных комбинациях [31]. В связи с этим для всех пациентов с АГ сегодня актуально появление новой фиксированной комбинации лозартана и амлодипина – препарата Амзаар®, выпускаемого в двух удобных сочетаниях доз: 5 мг амлодипина и 50 мг лозартана – Амзаар® 5/50 и 5 мг амлодипина и 100 мг лозартана – Амзаар® 5/100 мг.

Крайне неблагоприятное воздействие на КФ, особенно у пожилых пациентов, оказывает чрезмерное снижение АД, в том числе в ночное время [32]. Для обеспечения эффективного контроля АД в течение суток рационально будет назначение Амзаара однократно в утренние часы.

Клинический случай

Рассмотрим типичный вариант коррекции КН у пациента с АГ в практике терапевта или кардиолога.

Пациент А. 52 лет обратился в поликлинику к участковому терапевту с жалобами на периодическое повышение АД до 180/110 мм рт. ст., особенно при эмоциональных нагрузках, а также на снижение памяти, раздражи-

тельность, ощущение постоянного «шума» в ушах, «звона» в голове, часто возникающие головные боли выраженной интенсивности, особенно в затылочной области, выраженную утомляемость, снижение работоспособности, нарушения сна.

Образование высшее.

Профессиональных вредностей у пациента нет, работает программистом в банке.

Пациент курит, но не злоупотребляет алкоголем.

Бытовые условия удовлетворительные. В разводе, есть двое несовершеннолетних детей, о которых заботится. На попечении пациента также находится пожилая мать, страдающая БА, и сестра-инвалид.

Физическая активность очень низкая – передвижение по городу на собственном автомобиле, на работе и дома – лифт, работа «сидячая», дачи нет, нет домашних животных, отдых предпочитает пляжно-неподвижный, зарядку делал последний раз в школе.

При сборе анамнеза было уточнено, что примерно с 20-летнего возраста у пациента начала увеличиваться масса тела, к настоящему времени она составляет 95 кг при росте 175 см. Одновременно с увеличением массы тела пациент начал отмечать появление головных болей, по времени совпадающих с повышением АД до 150–160/85 мм рт. ст. К врачу в тот период жизни пациент не обращался, головную боль лечил приемом таблеток парацетамола или анальгина, а АД «снижалось само», когда головная боль проходила. Десять лет назад, в возрасте 42 лет у пациента был зафиксирован первый гипертонический криз с повышением АД до 200/110 мм рт. ст. на рабочем месте, была вызвана бригада скорой помощи. После купирования криза пациенту был назначен препарат лизиноприл в суточной дозе 10 мг для постоянного приема. Первые несколько месяцев пациент регулярно принимал препарат, АД в тот период стабилизировалось на уровне 135–140/85–90 мм рт. ст., самочувствие улучшилось, головные боли беспокоили реже. Через 10–12 мес пациент отказался от терапии, посчитав, что АД теперь полностью нормализовалось и он выздоровел, а препараты могут негативно повлиять на состояние потенции. К врачам больше не обращался. На работе наступил очень ответственный период, и пациент практически несколько последующих лет работал на износ и не обращал внимание на все чаще появлявшиеся в то время эпизоды плохого самочувствия, АД не измерял.

Два года назад пациент впервые отметил появление странного ощущения «шума и свиста» в ушах, а также «звона» в голове, усилившегося при интенсивной интеллектуальной или эмоциональной нагрузке. Также с ужасом начал замечать, что память его подводит все чаще и чаще, и многие его рабочие моменты теперь требуют большего времени для решения. Головная боль в настоящее время присутствует у пациента практически постоянно, и традиционные обезболивающие препараты не помогают, к вечеру возникает состояние отупения в связи с выраженным переутомлением за рабочий день. Однако пациент также добавил, что пока на работе никто не догадывается о его проблемах со здоровьем и со своими обязанностями он вполне справляется. Но А. очень волнует состояние его работоспособности, так как ему нужно оплачивать обучение двоих детей, сиделку для сестры и лечение матери.

При физическом исследовании: рост пациента – 175 см, масса тела – 95 кг, индекс массы тела – 31 кг/м², окружность талии – 112 см, окружность бедер – 100 см, а соотношение объема талии к объему бедер более 0,95, что свидетельствует об абдоминальном типе ожирения, который, как правило, сочетается с метаболическими нарушениями.

По результатам лабораторно-инструментального исследования изменений в результатах клинических анализов крови и мочи не выявлено.

В биохимическом анализе крови обнаружено повышение уровня общего холестерина до 7,8 ммоль/л, тригли-

церидов – до 2,1 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности – до 5,82 ммоль/л, нормальный уровень липопротеидов высокой плотности – 1,03 ммоль/л. Уровень глюкозы в плазме составил 5,4 ммоль/л, креатинина – 88 мкмоль/л, аланинаминотрансферазы – 35 Ед/л, аспаратаминотрансферазы – 28 Ед/л.

Результаты суточного мониторирования АД подтвердили наличие АГ. Среднее САД за сутки составило 154 мм рт. ст. (дневное САД – 157 мм рт. ст.), диастолическое АД – 95 мм рт. ст., что превысило нормальные значения. Отмечено нарушение суточного ритма САД по типу non-dipper, т.е. отсутствие достаточного снижения АД в ночное время, особенно неблагоприятное в отношении развития осложнений в виде ХИМ и КН.

По данным эхокардиографии у пациента выявлены признаки ГЛЖ. Фракция выброса ЛЖ – 61%.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены единичные асимметричные мелкие (до 0,2 см в диаметре) очаги лейкоареоза сосудистого генеза в области подкорковых базальных ядер больших полушарий.

Оценка высшей нервной деятельности: сознание ясное, контактен, критика состояния своего здоровья не снижена. Результаты нейропсихологического тестирования: тест «Мини-Ког» выполнен без ошибок, общий бал по шкале MMSE – 30 (норма – 28–30). Следовательно, мы можем диагностировать у пациента наличие ЛКН, вполне обратимых при своевременном патогенетическом лечении основной вызвавшей их причины – АГ.

Объем движений в руках и ногах не ограничен, мышечная сила сохранена. Наблюдалось пошатывание в позе Ромберга. Чувствительных и тазовых нарушений не выявлено.

На основании полученных данных можно сформулировать диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени. Дислипидемия. ГЛЖ. Риск «3» (высокий). Ожирение I-й степени. ХИМ I стадии с ЛКН.

Описанный клинический случай демонстрирует классическое проявление АГ с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, включая цереброваскулярные, с развитием ХИМ и легких когнитивных расстройств.

Пациенту было назначено следующее лечение:

1. Диета с пониженным содержанием поваренной соли, животных жиров, легкоусвояемых углеводов и увеличенным потреблением клетчатки.

2. Ходьба в среднем темпе по 30–40 мин в день.

3. Амзаар® 5/100 мг 1 раз в сутки.

4. Зокор 20 мг/сут.

На фоне проводимой терапии состояние пациента значительно улучшилось: головные боли регрессировали, улучшилось общее самочувствие, повысилась работоспособность, исчезло ощущение провалов в памяти, масса тела уменьшилась на 8 кг. Для оценки эффективности терапии было проведено повторное суточное мониторирование АД на фоне лечения препаратом Амзаар® 5/100 мг 1 раз в сутки. Результаты повторного исследования через 24 нед от начала терапии подтвердили достижение целевых значений и нормализацию суточного профиля АД.

В заключение хотелось бы отметить, что препарат Амзаар®, благодаря комбинации лозартана и амлодипина, является не только высокоэффективным гипотензивным средством, но и обеспечивает серьезную органопротекцию на разных этапах сердечно-сосудистого континуума, в том числе по отношению к головному мозгу, предотвращая развитие ХИМ, КН и деменции, улучшает прогноз жизни больных АГ.

Литература

- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005.
- Ferri CP, Prince M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366 (9503): 2112–7.

- Суслина ЗА, Варакин Ю.Я., Верецагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
- Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврол. журн.* 2006; 11 (Прил. 1): 4–12.
- Petersen RS, Smith GE, Waring SC et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303–8.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Int Med* 2004; 256: 183–94.
- Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. *Cons. Med.* 2004; 2: 138–41.
- Преображенская И.С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения – клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования когнитивной терапии. *Спецвыпуск: Психиатрия. Неврология. Фармакека*, 2013; 4: 14–8.
- Elias MF, Wolf PA, D'Agostino et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138 (6): 353–64.
- Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. *EVA Study Group. Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999; 53 (9): 1948–52.
- Ruitenberg A, Skoog I, Ott A et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12 (1): 33–9.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H et al. The association between midlife blood pressure level and late-life cognitive function. *The Honolulu-Asia Aging Study. JAMA* 1995; 274 (23): 1846–51.
- Danlof B, Devereux RB, Kielisen SE et al for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Sierra C, de la Sierra A. Antihypertensive, cardiovascular, and pleiotropic effects of angiotensin-receptor blockers. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 435–41.
- Hernandez RH, Armas-Hernandez MJ, Velasco M. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Ther* 2003; 10 (6): 409–14.
- Mancini GBJ, Michael E Miller, Ward Riley (for the PREVENT Investigators) Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
- Forette F, Seux ML. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the systolic hypertension in europe (syst-eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52.
- Litbell H, Hansson L, Skoog I et al for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *Hypertension* 2003; 21: 875–6.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. 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.
- Diener HC, Sacco R, Yusuf S. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamol plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 368–80.
- Tedesco MA, Ratti G, Mennella G et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1130–4.
- Fogari R, Mugellini A. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertension* 2003; 17: 781–5.
- Schrader J et al. Effects of long-term antihypertensive therapy with losartan on blood pressure and cognitive function in patients with essential hypertension and other cerebrovascular risk factors (AWARE observational study). *Med Klin (Munich)* 2008; 103 (7): 491–9.
- Hanon O. Effects of Antihypertensive Therapy on Cognitive Decline in Alzheimer's. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333–41.
- Braszko J. The contribution of AT1 and AT2 angiotensin receptors to its cognitive effects. *Acta Neurobiol Exp* 1996; 56: 49–54.
- Wright JW, Harding JW. The angiotensin AT4 receptor subtype as a target for the treatment of memory dysfunction associated with Alzheimer's disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9: 226–37.
- Hanon O, Pequignot R. Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. *J Hypertens* 2006; 24 (10): 2101–7.
- Zeng F. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr Med Res Opin* 2010; 26 (12): 2877–87.
- Coca A. Ambulatory Blood Pressure in Stroke and Cognitive Dysfunction. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 150–9.

Новые тенденции в лечении артериальной гипертензии 2013 года: ренессанс пульсового АД

О.Д.Остроумова^{1, 2}, Н.Ю.Галеева³

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

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

³ГБУЗ Городская клиническая больница №70 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

В статье рассмотрены литературные данные о прогностическом значении высокого пульсового артериального давления. Приведены позиции европейских экспертов по роли пульсового артериального давления как маркера поражений органов-мишеней артериальной гипертензии. Обсуждены возможности антигипертензивной терапии в снижении пульсового артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пульсовое артериальное давление, сердечно-сосудистые осложнения, антигипертензивная терапия, индапамид ретард.

New trends in the treatment of hypertension in 2013: the renaissance of pulse pressure

O.D.Ostroumova, N.Yu.Galeeva

Summary

The article examines the published data on the prognostic value of a high pulse pressure. Given is the position of European experts on the role of pulse pressure as a marker of target lesions limited hypertension. The possibilities of antihypertensive therapy in reducing the pulse pressure are also discussed.

Key words: arterial hypertension, pulse pressure, cardiovascular complications, antihypertensive therapy, indapamide retard.

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профессиональных болезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, проф. каф. клин. фармакологии и протопедтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Галеева Нина Юрьевна – зав. профилактическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №70 ДЗМ. Тел.: 8-926-239-2679

В 2013 г. Европейским обществом гипертензии (ESH) и Европейским кардиологическим обществом (ESC) были разработаны и изданы новые Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) [1], которые являются продолжением рекомендаций, выпущенных совместно этими организациями в 2003 и 2007 гг. [2, 3]. Пересмотр рекомендаций был обусловлен появлением новых результатов по ряду аспектов диагностики и лечения АГ. К наиболее важным отличиям новых и предыдущих рекомендаций следует отнести обновление данных о прогностическом значении бессимптомного поражения органов-мишеней, куда впервые включено пульсовое артериальное давление (ПАД) у лиц пожилого и старческого возраста. Следует вспомнить, что ранее этот признак относился к разделу «Факторы риска» (ФР) [2–4]. Тем самым европейские эксперты усилили прогностическую значимость данного признака, поскольку пациенты с высоким ПАД (выше 60 мм рт. ст.) сразу попадают в категорию как минимум высокого риска развития осложнений АГ [1]. Кроме того, были прописаны конкретные значения ПАД, которые следует расценивать как повышенные, – 60 и более мм рт. ст. [1]. В предыдущих рекомендациях пороговые значения ПАД отсутствовали [3], что автоматически делало невозможным его использование для стратификации риска в клинической практике.

Какие факты легли в основу такого решения европейских коллег?

ПАД – это разница между систолическим (САД) и диастолическим АД (ДАД). Изучение роли ПАД как предиктора сердечно-сосудистого риска началось еще примерно 20 лет назад, и, хотя результаты первых крупномасштабных исследований были противоречивы [5, 6], последующие многочисленные исследования подтверждают роль ПАД как важного предиктора развития осложнений и повышенного риска смертности.

ПАД и неблагоприятные коронарные события

Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что ПАД является как минимум столь же значимым предиктором сердечно-сосудистого риска для

лиц среднего и пожилого возраста, как и другие виды АД (САД и ДАД) [6]. Исследование, в котором в течение 17 лет наблюдали 3060 мужчин и 3479 женщин, позволило выявить, что повышенное САД достоверно увеличивает риск ишемической болезни сердца (ИБС) во всех трех анализируемых возрастных группах (моложе 50 лет, 50–59 лет, 60 лет и старше), ДАД – только у лиц моложе 50 лет, а ПАД – в двух более старших возрастных группах (50–59 лет и 60 лет и старше) [7]. В исследовании PROCAM (PROspective Cardiovascular Munster Study) также оценивали частоту неблагоприятных коронарных событий и в тех же трех возрастных группах – в зависимости от величины ПАД [8]. В общей группе, как и в упомянутом Фремингемском исследовании [7], прогностическая значимость повышенного (60 мм рт. ст. и более) ПАД была выявлена в двух старших возрастных группах. Это исследование представляет особый интерес в связи с тем, что в нем анализировали прогностическую значимость ПАД отдельно у больных АГ и у лиц с нормальным АД, однако необходимо обратить внимание, что за АГ принимали уровень выше 160/95 мм рт. ст. И, хотя значимость повышенного ПАД прослеживалась в каждой из двух подгрупп, у пациентов с АГ риск коронарных событий при увеличении ПАД возрастал в большей степени, чем у лиц с нормальным АД [8].

В исследовании PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) установлено, что при повышении ПАД > 65 мм рт. ст. увеличивается риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных [9]. В данном исследовании также анализировали прогностическую значимость среднесуточного ПАД и выявили, что его значения выше 53 мм рт. ст. являются прогностически неблагоприятным ФР развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений [9]. В крупном эпидемиологическом исследовании Established Populations for Epidemiologic Study of the Elderly program, в котором анализировали данные 2152 человек в возрасте 65 лет и старше без ИБС или хронической сердечной недостаточности (СН) на момент начала наблюдения, было установлено, что увеличение ПАД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциируется с 12% увеличением риска развития ИБС [10]. Сходные данные получены и при анализе Фремингемского исследова-

ния (6718 человек): при увеличении ПАД на каждые 19 мм рт. ст. 20-летний риск развития ИБС достоверно возрастал на 24% в возрастной группе старше 60 лет, на 12% – в возрастной группе 50–59 лет [11]. В то же время увеличение ПАД не оказывало достоверного влияния на риск ИБС в возрастных группах 40–49 лет и моложе 40 лет [11]. По данным исследования EPICARDIAN (2665 человек), величина ПАД у пожилых лиц при многовариантном анализе ассоциировалась с наличием стенокардии – 1029 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,006–1,052) [12].

На примере большой популяции лиц мужского пола (более 19 тыс. человек) с нормальным АД и АГ, которую наблюдали в течение 20 лет, A.Benetos и соавт. [13] обнаружили, что повышенное ПАД является сильным предиктором инфаркта миокарда (ИМ) как при нормальном, так и при повышенном АД, особенно у лиц старше 55 лет. Напротив, в исследовании HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) наблюдали женщин в постменопаузе (2763 человека, средний возраст 66±7 лет, среднее ПАД 62±16 мм рт. ст.) [14]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у женщин, имеющих высший квартиль ПАД, отмечается более высокий риск развития ИМ (на 47%). После учета других ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) высокое ПАД ассоциировалось с 18% увеличением риска развития ИМ ($p=0,02$) [14].

В работе M.Alderman обнаружено, что ПАД>60 мм рт. ст. – это более значимый ФР развития ССЗ, чем САД>160 мм рт. ст. [15].

Следовательно, высокое ПАД – предиктор развития ИБС (стенокардии, ИМ), прежде всего у лиц старших возрастных групп.

ПАД и инсульт

В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ (ИСАГ) риск развития инсульта был связан с исходно повышенным уровнем ПАД независимо от уровня среднего АД [16]. О взаимосвязи ПАД с риском развития геморрагического инсульта сообщали H.Selker и соавт. [17]. В исследовании EPICARDIAN величина ПАД у пожилых людей ассоциировалась с наличием инсульта при многовариантном анализе (относительный риск – ОР 1,015; 95% ДИ 1,001–1,030) [12]. В упомянутом исследовании HERS (женщины в постменопаузе) у женщин с высшим квартилем ПАД риск инсульта или транзиторной ишемической атаки был повышен более чем в 2 раза [12]. После поправок на наличие других ФР развития ССЗ высокое ПАД ассоциировалось с 30% увеличением риска инсульта или транзиторной ишемической атаки ($p<0,01$) [12].

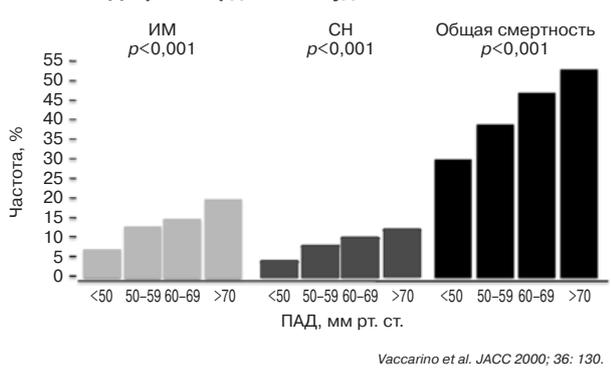
В исследовании HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), в которое включали пациентов старше 80 лет, отмечена взаимосвязь между уровнем ПАД и развитием новых случаев деменции [18].

ПАД и хроническая СН

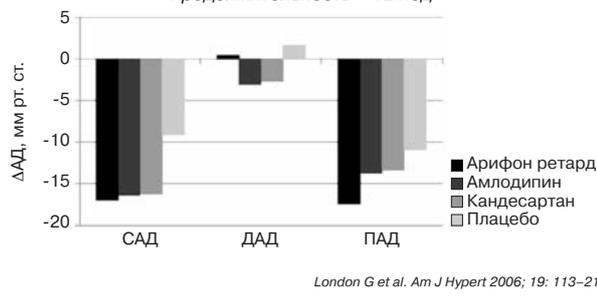
В исследовании Established Populations выявлено, что увеличение ПАД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциируется с 14% увеличением риска развития СН [10], а по данным Фремингемского исследования, увеличение ПАД на каждые 16 мм рт. ст. повышает риск развития СН на 55% (ОР 1,55; ДИ 1,37–1,75) [19]. Имеются данные крупного исследования, что у женщин с высшим квартилем ПАД риск госпитализаций в связи с СН в 2 раза выше. С поправкой на другие ФР развития ССЗ высокое ПАД ассоциировалось с 30% увеличением риска госпитализаций в связи с СН ($p<0,01$) [14]. Также показано, что высокое ПАД повышает риск развития СН у больных пожилого возраста [20].

Согласно результатам исследования EPICARDIAN величина ПАД у пожилых людей при многовариантном анализе ассоциировалась с наличием **перемежающей хромоты** – 1012 (95% ДИ 1,002–1,023) [12].

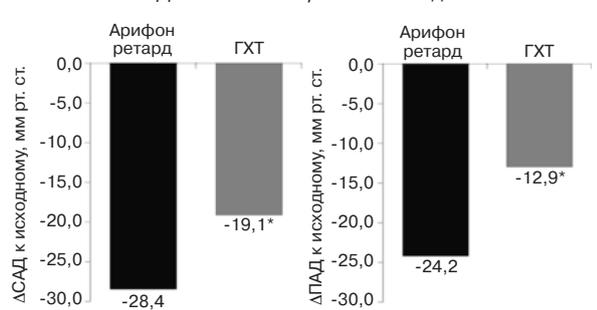
Имеются многочисленные данные о взаимосвязи повышенного ПАД и **хронической почечной недоста-**

Рис. 1. ПАД и риск сердечно-сосудистых осложнений.**Рис. 2. Индапамид ретард превосходит амлодипин и кандесартан по снижению ПАД.**

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ($n=1758$, с ИСАГ – 388), средний возраст – 59 лет, продолжительность – 12 нед

**Рис. 3. Индапамид ретард превосходит ГХТ по снижению САД и ПАД.**

Данные СМАД (в каждой группе по 52 пациента)
Длительность терапии – 24 нед

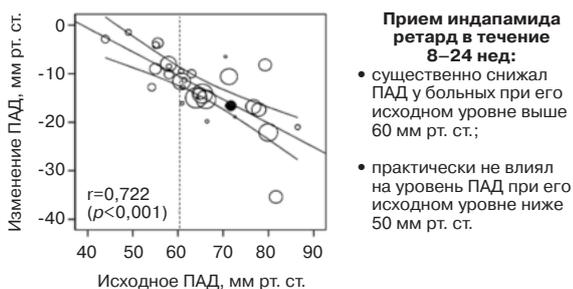


* $p < 0,05$ в сравнении с индапамидом ретард

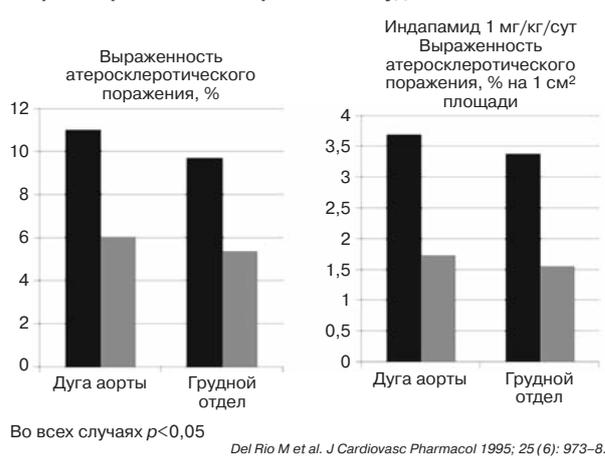
Nedogoda S. Eur Heart J 2005; 26 (Abstr. Suppl.): 612.

Рис. 4. Зависимость степени снижения ПАД от его исходного уровня при применении индапамида ретард.

Метаанализ 24 российских ($n=4952$)
и 4 зарубежных ($n=4634$) исследований



Сайгигов Р.Т., Глезер М.Г. Артериальная гипертензия. 2010; 16 (1): 52–61.

Рис. 5. Индапамид в эксперименте снижает степень атеросклеротического поражения сосудов.

ТОЧНОСТИ [21–24]: высокое ПАД обуславливает более быстрое прогрессирование почечных заболеваний. Так, в процессе наблюдения снижение скорости клубочковой фильтрации отмечено у пациентов с более высоким ПАД (69 ± 20 мм рт. ст.), тогда как у лиц с неизменной функцией почек средние значения ПАД составили 62 ± 20 мм рт. ст. ($p < 0,005$) [21]. Профессор Laurent обнаружил, что центральное ПАД является достоверным и независимым предиктором терминальной стадии почечной недостаточности (повышение ПАД на сонной артерии на каждые 10 мм рт. ст. – ОР 1,23; ДИ 1,04–1,46) [23]. По данным исследования SHERP риск снижения почечной функции увеличивался при наиболее высоких величинах ПАД в 1,8 раза [16].

ПАД и смертность

В исследовании Chicago Heart Association and Health Department study [5] не было обнаружено взаимосвязи ПАД и смертности пациентов. С другой стороны, в исследовании Boston Veteran's Administration Study (здоровые добровольцы-мужчины 21–80 лет) уровень ПАД оказался более точным предиктором сердечно-сосудистой смертности (ССС) по сравнению с САД или ДАД в более старших возрастных группах (60 лет и старше), тогда как у лиц более молодого возраста (моложе 60 лет) ССС была связана с исходным САД [25]. В другом исследовании, в котором для диагностики АГ использовали амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД), у изначально нелеченных больных с эссенциальной АГ было выявлено, что исходный уровень ПАД взаимосвязан с ССС при средней продолжительности наблюдения 3,8 года, при этом более сильная степень взаимосвязи установлена с уровнем АД, отмеченным в ходе амбулаторного измерения, по сравнению с таковым при измерении в клинике [9].

В исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) у пациентов с нарушением функции левого желудочка, среди которых более 70% перенесли ранее ИМ, исходный уровень ПАД служил значимым предиктором как ССС, так и общей смертности, эта закономерность сохранялась после поправки на уровень среднего АД и другие ФР [26]. В исследовании SHERP у пациентов пожилого возраста с ИСАГ риск общей смертности был связан с исходно повышенным уровнем ПАД независимо от уровня среднего АД, а дальнейший анализ показал, что увеличение ПАД на 10 мм рт. ст. вызывает увеличение риска смерти от всех причин, включая ССЗ, на 16% [16].

Еще одно крупное исследование на мужской популяции (более 19 тыс. человек) с нормальным АД и АГ – период наблюдения 20 лет – установило, что ССС в обследованной популяции повышалась, причем за счет смертности от ИБС, но не от цереброваскулярной патологии [13]. ПАД > 50 мм рт. ст. у мужчин с нормальным АД ассоциировалось с повышением ССС на 40% у лиц с нормальным АД

и на 48% – у мужчин с АГ [13]. А в исследовании HERS, напротив, наблюдали женскую популяцию [14], но закономерность была выявлена та же: женщины с высшим квартилем ПАД имели на 47% более высокий риск смерти от ИБС, после поправки на другие ФР – 18% увеличение риска смерти от ИБС ($p=0,02$) [14].

В уже упомянутом эпидемиологическом исследовании, охватывающем популяцию лиц в возрасте 65 лет и старше [10], зафиксировано, что увеличение ПАД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциируется с 6% увеличением риска смерти по любой причине (рис. 1) [10]. ОР, связанный с влиянием ДАД, САД и ПАД на смертность в течение 5 лет, изучали и в исследовании Hypertension Detection and Follow-up Program [27]. После согласования с другими значимыми факторами было установлено, что ПАД является сильным и независимым предиктором смерти от общих причин. Причем в модели, включившей только нелеченых пациентов с АГ, ПАД сохраняло свою прогностическую значимость даже после включения в модель САД [27]. Независимая роль ПАД как фактора, определяющего риск возникновения сердечно-сосудистых событий в ходе антигипертензивной терапии, была также продемонстрирована M.Alderman и соавт. [27, 28].

Таким образом, в настоящее время существуют убедительные доказательства, что у многих пациентов, в том числе у больных АГ мужского и женского пола разных возрастных групп (особенно у лиц пожилого возраста), уровень ПАД является важным фактором, определяющим развитие сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений, а также ССС и общей смертности. Эти факты нашли отражение в последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.).

С позиций клинической практики особый интерес представляет тот факт, что антигипертензивные препараты неодинаково влияют на уровень ПАД. Центральным в данном аспекте является рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование **X-CELLENT** (Natrilix SR versus CandE Sartan and amLodipine in the reduction of **systoLic** blood pressure in hypertensive patients); рис. 2 [29]. В данном исследовании было выявлено, что у пациентов с ИСАГ при одинаковом в сравнении с другими препаратами (кандесартаном, амлодипином) снижении САД тиазидоподобный диуретик индапамид ретард практически не снижал ДАД, что приводило к более выраженному уменьшению ПАД [29]. Представляют интерес результаты сравнительного исследования индапамида ретард и другого тиазидного диуретика гидрохлоротиазида (ГХТ) по влиянию на уровень ПАД у больных сахарным диабетом (рис. 3) [30]. При СМАД у пациентов с ИСАГ и сахарным диабетом типа 2 на фоне лечения индапамидом ретард было отмечено достоверное и выраженное снижение САД и ПАД, при этом эффект индапамида ретард был достоверно более выраженным, чем у ГХТ.

Какие же механизмы лежат в основе такого значительного и в большой степени уникального влияния индапамида ретард на ПАД? Здесь необходимо вспомнить, что ПАД – это соотношение между ударным выбросом и способностью крупных артерий сглаживать гемодинамический удар за счет эластических свойств артерий [31]. Когда крупные артерии утрачивают свои эластические свойства, то их пульсативная способность теряется и, по сути, ПАД отражает жесткость крупных артерий.

В этой связи интересны результаты, полученные А.И.Мартыновым и соавт. [32], по сравнению антигипертензивной эффективности препаратов разных классов в виде монотерапии: диуретика индапамида ретард, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла, антагониста кальция амлодипина и β -адреноблокатора метопролола сукцината. Помимо антигипертензивного эффекта перечисленных препаратов оценивали их влияние на растяжимость аорты по данным магнитно-резонансной томографии. Лидером по снижению ПАД оказался индапамид ретард: -12,3 мм рт. ст. vs -3,5, -3,3, и

-2,6 мм рт. ст. для фозиноприла, амлодипина и метопролола сукцината соответственно. Однако наиболее интересной выглядит корреляция между степенью снижения ПАД и увеличением растяжимости аорты: чем более значимо препарат снижает ПАД, тем лучше он восстанавливает эластичность аорты. Так, через 9 мес в группе индапамида ретард растяжимость аорты достоверно ($p<0,05$) возросла на 138,5% (!), достоверное, хотя и значительно менее выраженное увеличение растяжимости аорты выявлено также в группе фозиноприла – на 45,3%. В группах амлодипина и метопролола сукцината достоверных изменений растяжимости аорты не выявлено (+29,1 и 10,8% соответственно) [32].

По данным метаанализа открытых 24 российских и 4 зарубежных исследований (1897 больных), применение индапамида ретард в течение 8–24 нед приводило к существенному снижению ПАД у больных с его исходным уровнем выше 60 мм рт. ст. и практически не влияло на уровень ПАД при его исходном уровне ниже 50 мм рт. ст. (рис. 4) [33].

Способность индапамида ретард улучшать эластические свойства артерий, наиболее вероятно, связана с его антиатеросклеротическим действием, выявленным в экспериментальной работе M.Del Rio и соавт. [34]. Для эксперимента взяли кроликов, у которых был экспериментально вызван атеросклероз сосудов за счет гиперхолестеринемической диеты (рис. 5). Выявлено достоверное снижение выраженности атеросклеротического поражения (в том числе в процентах на 1 см² площади) как в дуге, так и в грудном отделе аорты на фоне добавления индапамида ретард в определенной дозе, период исследования – 16 нед [34]. В данной работе также показано антисклеротическое действие индапамида, что отчасти связывают с антиоксидантными свойствами.

Таким образом, ПАД является важным клиническим параметром, обладающим независимым прогностическим значением для пациентов с АГ. Уровень ПАД > 60 мм рт. ст. у больных АГ пожилого и старческого возраста расценивается как поражение органов-мишеней АГ, что определяет у таких пациентов наличие высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. При выборе препарата для лечения больных АГ необходимо отдавать предпочтение тем средствам, которые максимально эффективны в отношении снижения ПАД.

Литература

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of 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 Hypertension* 2013; 31 (7): 1281–357.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 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* 2007; 25: 1105–87.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, 4-я редакция. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
- Dyer AR, Stamler J, Shekelle RB et al. Pulse pressure III. Prognostic significance in four Chicago epidemiologic studies. *J Chron Dis* 1985; 35: 283–94.
- Franklin S, Kban S, Wong ND et al. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart-disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354–60.
- Franklin SS, Larson MG, Kban SA et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103 (9): 1245–9.
- Assmann G, Cullen P, Evers T et al. Importance of arterial pulse pressure as a predictor of coronary heart disease risk in PROCAM. *Eur Heart J* 2005; 26 (20): 2120–6.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32 (6): 983–8.
- Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (1): 130–8.

11. Franklin SS et al. Predictors of diastolic hypertension: The Framingham heart study. *JACC* 2004; 43: A444–449.
12. Fernandez-Escribano Hernandez M, Suarez Fernandez C, Saez Vaquero T et al. Relationship between pulse pressure and clinical cardiovascular damage in elderly subjects of EPICARDIAN study. *Rev Clin Esp* 2007; 207 (6): 284–90.
13. Benetos A, Safar M, Rudnicbi A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–5.
14. Nair GV, Chapat LA, Vittinghoff E, Herrington DM. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Investigators. Pulse pressure and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *Chest* 2005; 127 (5): 1498–506.
15. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivilingh S. Serum uric acid and risk for cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1999; 34: 144–50.
16. Domanski MJ, Davis BR, Pfeiffer MA et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34: 375–80.
17. Selker HP, Besbansky J, Schmid CH. Presenting pulse pressure predicts thrombolytic therapy-related intracranial hemorrhage. Thrombolytic predictive instrument (TPI) project result. *Circulation* 1994; 90: 1657–61.
18. Peters R, Beckett N, Fagard R et al. Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial – HYVET. *J Hypertens* 2013; 31 (9): 1868–75.
19. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, and Pulse Pressure as Predictors of Risk for Congestive Heart Failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003; 138 (1): 10–6.
20. Chae CU, Pfeiffer MA, Glynn RJ et al. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 281: 634–9.
21. Fesler P, Safar ME, du Cailar G et al. Pulse pressure is an independent determinant of renal function decline during treatment of essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25 (9): 1915–20.
22. Arulkumaran N, Diwakar R, Tahir Z et al. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. *J Nephrol* 2010; 23 (2): 189–93.
23. Briet M et al. Longitudinal study: Central pulse pressure is an independent determinant of end stage renal disease. *JASN* 2011.
24. Perry M, Miller P, Fornoff J et al. Early predictor of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25 (Pt. 1): 587–94.
25. Lee ML, Rosner BA, Weiss ST. Relationship of blood pressure to cardiovascular death: the effects of pulse pressure in the elderly. *Ann Epidemiology* 1999; 9: 101–7.
26. Domanski ML, Mitchell GF, Norman JE et al. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 951–8.
27. Abernethy J, Borhani NO, Hawkins CM et al. Systolic blood pressure as an independent predictor of mortality in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Am J Prev Med* 1986; 2: 123–32.
28. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment. *J Hypertension* 1998; 16: 761–9.
29. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: The X-CELLENT study. *Am J Hypertens* 2006; 19: 113–21.
30. Nedogoda S. Indapamide SR versus hydrochlorothiazide for the treatment of systolic hypertension in older people. *Eur Heart J* 2005; 26: 612.
31. Глезер МГ. Пульсовое АД: почему это важно? М.: Медиком, 2013; с. 1.
32. Мартынов АИ, Терновой СК, Остроумова ОД, и др. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств (по данным магнитно-резонансной томографии). *Кардиология*. 2002; 42 (5): 19–22.
33. Сайгитов РТ, Глезер МГ. Мета-аналитический подход в изучении антигипертензивной эффективности индапамида с контролируемым высвобождением в терапии больных с артериальной гипертензией (по данным открытых исследований). *Артериальная гипертензия*. 2010; 16 (1): 52–61.
34. Del Rio M, Chulia T, Merchan-Perez A et al. Effects of indapamide on atherosclerosis development in cholesterol-fed rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25 (6): 973–8.

β-Адреноблокаторы: нереализованность задач или неготовность врачей в Российской Федерации к оптимизации лечения?

И.В.Фомин, Д.С.Поляков

ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме

Цель исследования. Эффективным контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) считается достижение пульса до 50–60 уд/мин у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда и до 50–70 уд/мин для больных со стабильной стенокардией. Предполагая, что в Российской Федерации часто используют низкие дозы β-адреноблокаторов (β-АБ), был поставлен вопрос: «Насколько часто встречается тахикардия среди больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), существуют ли стратегические подходы к достижению целевых показателей ЧСС у данной категории пациентов в реальной клинической практике и как часто используются β-АБ у пациентов, для которых эта группа лекарственных препаратов является базисными средствами?»

Материалы и методы. Работа осуществлена в рамках российского эпидемиологического исследования репрезентативной выборки Европейской части РФ «ЭПОХА». Все пациенты с ИБС и ХСН были разделены на две подгруппы: не получающие хронотропных лекарственных средств и получающие хотя бы один хронотропный препарат (β-АБ, антагонисты кальция I и 3-го типов, гликозиды).

Результаты и обсуждение. В репрезентативной выборке «ЭПОХА» у здоровых лиц (без клинических проявлений ИБС) тахикардия была диагностирована в 7,1% случаев. Почти все респонденты без ИБС (87,3%) имели нормальную ЧСС от 61 до 80 уд/мин. Число респондентов без ИБС, имеющих ЧСС от 70 до 79 уд/мин (54,1%), оказалось достоверно меньше, чем пациентов с таковым ритмом при любой форме ИБС ($p < 0,001$).

В популяции больных с ХСН был установлен клинический симптом тахикардии среди 73,5% пациентов.

Анализ назначенной терапии β-АБ у больных с ХСН показал, что в 54% случаев применение β-АБ не привело к эффективному контролю ритма у больных с ХСН. Рекомендованные β-АБ для лечения ХСН применяли только 36,2% пациентов.

Выводы. Раннее внутривенное введение β-АБ (препарата Беталок) перед чрескожным вмешательством на коронарных артериях уменьшает размер инфаркта и увеличивает фракцию выброса левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Отвечая на поставленный вопрос в названии статьи, можно ответить: врачи сегодня не готовы к активному назначению и достижению целевых доз β-АБ. Эта ситуация сразу же формирует нереализованность задач в плане оптимизации терапии и снижения рисков сердечно-сосудистой смертности при ИБС и ХСН.

Ключевые слова: тахикардия, контроль частоты сердечных сокращений, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность.

β-Blockers: the lack of task implementation or the unwillingness of doctors in the Russian Federation to optimize the treatment?
 IV Fomin, D.S. Polyakov

Summary

The purpose of the study. The achieved heart rate of 50–60 beats per minute in patients after acute myocardial infarction, and up to 50–70 beats per minute for patients with stable angina is considered effective. Assuming that in Russia low doses of β-blockers are often used, the question was raised: «How common tachycardia can be in patients with coronary heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF), and whether there are strategic approaches to achieving the targets in heart rate in these patients in real clinical practice and are β-blockers often used in patients for whom this group of drugs is the basic one?»

Materials and Methods. Work carried out in the framework of the Russian epidemiological study of a representative sample of the European part of the Russian Federation. All patients with CHF and coronary artery disease were divided into two subgroups: heart rate reducers not receiving medicines and receiving at least one heart rate reducing drug (a β-blocker, calcium channel 1 and 3rd type (AK) blockers, glycosides).

Results and discussion. In a representative sample of the program in healthy individuals (without clinical manifestations of coronary artery disease) tachycardia was diagnosed in 7.1% of cases. Almost all respondents without CHD (87.3%) had normal heart rate from 61 to 80 beats per minute. Number of respondents without CHD with heart rate of 70 to 79 bpm. per min. (54.1%) turned out to be significantly less than that of patients with rhythm in any form of coronary artery disease ($p < 0,001$).

In a population of patients with CHF a clinical symptom of tachycardia was established in 73.5% of patients.

Analysis of the prescribed β-blockers therapy in patients with CHF showed that in 54% of cases the use of beta-blockers did not result in effective control of the rhythm in patients with CHF. β-Blockers recommended for the treatment of CHF were used only 36.2% of patients.

Conclusions. Early intravenous β-blockers (drug Betalok) use before percutaneous coronary intervention reduces infarct size and increases left ventricular ejection fraction in patients with myocardial infarction of ST segment elevation. Answering the question posed in the title, you can say: doctors are not ready to take an active position in prescribing and achieving the target doses of β-blockers. This situation immediately generates the lack of task implementation in terms of optimization of therapy and reduces the risk of cardiovascular mortality in coronary artery disease and heart failure.

Key words: tachycardia, heart rate monitoring, coronary heart disease, heart failure

Сведения об авторах

Фомин Игорь Владимирович – д-р.мед. наук, проф., лауреат премии Правительства РФ, зав. каф. внутренних болезней ГБОУ ВПО НижГМА. E-mail: fomin-i@yandex.ru

Поляков Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней ГБОУ ВПО НижГМА

Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и увеличение рисков развития их осложнений и смертности связаны с наличием у пациентов неконтролируемых артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и тахикардии. В течение последних лет многократно изменялась система оценки рисков формирования самих ССЗ, но тахикардия не входила в ее структуру, хотя многие эпидемиологические исследования установили тесную связь между наличием независимо в покое или при физической нагрузке тахикардии и повышением риска общей и сердечно-сосудистой смертности в общей популяции [1, 2]. Эта закономерность становится более тесной, если в течение нескольких лет увеличивается тахикардия в покое [3]. И если данная зависимость у женщин после проведенных поправок на основные факторы риска развития сердечно-сосудистой смертности теряла высокую степень достоверности, то у мужчин, наоборот, она становилась более значимой [4]. Особенно важным фактором ухудшения прогноза жизни становится тахикардия в покое среди молодых, так как данное нарушение гемодинамики достоверно увеличивает риск внезапной коронарной смерти [5].

С формированием у больных ишемической болезни сердца (ИБС) или хронической сердечной недостаточности (ХСН), которые относят пациентов к группе очень высокого риска, тахикардия увеличивает свою значимость в ухудшении течения стабильной стенокардии (СС) и острого инфаркта миокарда (ОИМ), провоцирует прогрессирование стенокардии, увеличивая потребность в реваскуляризации, значительно утяжеляет течение ХСН и повышает число госпитализаций по поводу ХСН [6–10]. Медикаментозная брадикардия значительно снижает риски разрыва атеросклеротической бляшки [7], риск смертельного исхода у больных высоких функциональных классов (ФК) СС, ХСН или перенесших ОИМ. В исследованиях SIBIS-II и MERIT-HF было показано, что среди пациентов с ХСН ишемической этиологии, имевших брадикардию, был установлен более низкий уровень общей смертности [8, 9].

Эффективным контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) считается достижение пульса до 50–60 уд/мин у пациентов после перенесенного ОИМ и до 50–70 уд/мин для больных, страдающих СС [11, 12]. В исследовании SHIFF впервые установлен максимальный порог ЧСС для больных с ХСН, который не должен превышать 70 уд/мин в покое [14].

Предполагая, что в РФ нередко используют низкие дозы β-адреноблокаторов (β-АБ) [15], напрашивается вопрос, насколько часто встречается тахикардия среди

больных с ИБС и ХСН, существуют ли стратегические подходы к достижению целевых показателей ЧСС у данной категории пациентов в реальной клинической практике и как часто используются β-АБ в лечении пациентов, для которых эта группа лекарственных препаратов представляет собой базисные средства?

Материалы и методы

Работа осуществлена в рамках российского эпидемиологического исследования репрезентативной выборки Европейской части РФ «ЭПОХА». В России была создана репрезентативная выборка в 2002 г., повторно обследовалась в 2007 г. В нее было включено 8 субъектов РФ: Кировская, Нижегородская, Оренбургская, Рязанская, Саратовская области, Ставропольский и Пермский край, Республика Татарстан, Чувашская Республика. В исследовании участвовали 359 врачей, которые в 87 районах РФ обследовали 8534 семьи и включили в репрезентативную выборку 19 503 респондента. Дизайн рандомизации представлен в журнале «Сердечная недостаточность» [16].

В исследовании «ЭПОХА» тахикардия определялась среди здоровых респондентов как ЧСС > 80 уд/мин, а для больных с ХСН и ИБС – более 70 уд/мин. Для пациентов, перенесших ОИМ, тахикардией считалась ЧСС > 60 уд/мин. Все пациенты с ИБС и ХСН были разделены на 2 подгруппы: не получающих хрононегативных лекарственных средств (ХНЛС) и получающих хотя бы один хрононегативный препарат (β-АБ, антагонисты кальция – АК – 1 и 3-го типа, гликозиды).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи Т-критерия Стьюдента при анализе параметрических показателей и критерия χ² при анализе непараметрических показателей.

Результаты и обсуждение

В репрезентативной выборке «ЭПОХА» у здоровых лиц (без клинических проявлений ИБС) тахикардия была диагностирована в 7,1% случаев. Почти все респонденты без ИБС (87,3%) имели нормальную ЧСС: от 61 до 80 уд/мин. Число респондентов без ИБС, имеющих ЧСС от 70 до 79 уд/мин (54,1%), оказалось достоверно меньше, чем пациентов с таковым ритмом при любой форме ИБС ($p < 0,001$); табл. 1. У больных, имеющих СС, выявлена ЧСС > 70 уд/мин среди 82,2% пациентов. После перенесенного ОИМ число таких пациентов было достоверно меньше (76,0%) по сравнению с выборкой больных, страдающих СС ($p < 0,01$). Достижение целевой ЧСС < 60 уд/мин у пациентов после перенесенного ОИМ оказалось возможным только у 7,2% пациентов.

В популяции больных с ХСН был установлен клинический симптом тахикардии среди 73,5% пациентов. ЧСС < 60 уд/мин была выявлена у 8,7% больных с ХСН. ЧСС в пределах от 61 до 70 уд/мин диагностирована у 17,8% пациентов, а относительная тахикардия (от 71 до 80 уд/мин) была установлена у 44,5% исследуемых. ЧСС > 80 уд/мин была установлена у 29,0% больных с ХСН.

Средняя ЧСС (ЧСС_{ср}) в группе больных с ИБС (78,4±9,0 уд/мин), а также среди респондентов без ИБС (73,3±7,4 уд/мин) оказалась статистически высокостойчивой ($p < 0,0001$). ЧСС_{ср} в группе больных с ИБС и в группе пациентов после ОИМ (77,4±10,4 уд/мин) достоверно не различалась ($p = 0,36$).

Эффективный контроль ЧСС у больных с ИБС был проведен на фоне применения пациентами препаратов, урежающих ЧСС. На I этапе исследована частота назначений данной группы лекарственных средств. Наиболее часто принимались β-АБ пациентами с ИБС (44,1%), но только 73,6% пациентов, имеющих СС, постоянно использовали β-АБ в лечении своего заболевания. Остальные больные использовали β-АБ курсами или при формировании приступа тахикардии. АК использованы в терапии у 14,9% пациентов (ХНЛС присутствовали у каждого четвертого пациента – это 24%). Гликозиды принимались 7,1% пациентов.

Контроль ритма (ЧСС < 70 уд/мин) отмечался лишь у 1/3 (29,6%) респондентов, принимающих любой β-АБ. Только 13,7% пациентов с ИБС контролировали ЧСС в необходимом диапазоне при однократном измерении пульса. Из всех пациентов, принимающих β-АБ, пролонгированные средства применялись только каждым пятым (20,4%) пациентом. Таким образом, контроль ЧСС в течение суток среди больных с ИБС составил только 6,0% случаев. Среди больных с ОИМ в анамнезе, получавших терапию β-АБ, брадикардия при ЧСС < 60 уд/мин не была достигнута ни в одном случае, а доля респондентов с ЧСС от 61 до 70 уд/мин составила всего лишь 27,3%. Таким образом, ни один пациент после перенесенного ОИМ не имел контролируемой и целевой ЧСС, и только 6,0% пациентов, имеющих СС, достигли оптимальных значений ЧСС. Частота применения β-АБ на популяционном уровне не сможет оказать влияние на прогноз больных с ИБС.

Анализ назначенной терапии β-АБ у больных с ХСН показал, что в 54% случаев применение β-АБ не привело к эффективному контролю ритма у больных с ХСН. Рекомендованные β-АБ для лечения ХСН применялись только 36,2% пациентов.

Отсутствие эффективного контроля за ЧСС у больных очень высокого риска зависит от двух основных причин. Первая заключается в том, что врачи чаще всего начинают назначать ХНЛС при обнаружении ЧСС > 80 уд/мин, что расценивают как наиболее плохой прогноз. При отсутствии ЧСС > 80 уд/мин сохраняется стратегия выжидания. Вторая причина, несомненно, заключается в тактике очень малых доз β-АБ, которые используются в реальной клинической практике (табл. 2). Это привело к парадоксальному показателю: независимо от пола у пациентов, имеющих какие-либо ССЗ (ИБС, ХСН, перенесенный ОИМ), при случайном осмотре диагностировались совершенно одинаковые показатели ЧСС_{ср} при двух разных стратегиях – применении ХНЛС и их отсутствии (табл. 3).

Таким образом, в реальной клинической практике нет стратегических подходов к назначению ХНЛС и достижению целевой ЧСС, а также отсутствуют тактические подходы эффективного контроля ЧСС, что является провоцирующим фактором более тяжелого течения ИБС.

В трехлетнем регистре REACH β-АБ принимались 70% пациентов, перенесших ОИМ, а больные высокого риска использовали данную группу в 20% случаев. В ходе исследования не анализировались типы применяемых β-АБ, их дозы и постоянство приема. Определенно, недостаточные дозы β-АБ и отсутствие контроля ЧСС привели к недостоверному улучшению прогноза жизни больных после перенесенного ОИМ и даже к достоверному ухудшению прогноза жизни у пациентов высокого риска [17]. Известно, что одномоментное прекращение приема β-АБ может приводить к значительному повышению риска сердечно-сосудистых осложнений и ухудшению прогноза жизни. В целях снижения популяционных или относительных рисков смертельного исхода необходим жесткий контроль ЧСС, что требует использования высоких доз β-АБ. Совершенно логично, что у врача должна сформироваться тактика в плане использования β-АБ: титрация β-АБ заканчивается только тогда, когда ЧСС эффективно контролируется в течение суток и соответствует оптимальному диапазону (при ИБС, АГ и ХСН – менее 70 уд/мин, а после перенесенного ОИМ – менее 60 уд/мин). В реальной клинической практике врач, назначив 1 раз минимальную дозу препарата, к сожалению, останавливается и не продолжает активно титровать β-АБ до достижения оптимального контроля ЧСС.

В исследовании MERIT-HF титрационная активность в течение 8 нед закончилась только тогда, когда был достигнут целевой уровень ЧСС – 67 уд/мин у пациентов с ХСН [18]. В тактике титрационной активности были созданы 2 группы: с медленной титрацией Беталока ЗОК (n=604) и с быстрой титрацией (n=1202). Клинически группы были сравнимы по показателям наличия отеков, хрипов в легких, наличия набухших вен шеи и III тона. Гемодинамически группы почти не различались: уровень артериального давления (АД) 127/76 мм рт. ст. и ЧСС 81 уд/мин у пациентов с медленной титрацией β-АБ (группа МТ) и АД 131/80 мм рт. ст. и ЧСС 83 уд/мин в группе с быстрой титрацией β-АБ (группа БТ).

В группе МТ достоверно чаще встречались более пожилые пациенты (65,9 года), чаще диагностированы перенесенный ОИМ (54%) и более тяжелая ХСН по сравнению с группой БТ (62,5 года и 44% соответственно). Начальные титрационные дозы в группах были 12,5 мг Беталока ЗОК. В группе БТ у 57% пациентов начальная доза титрации была 25,0 мг/сут. Каждые 2 нед доза препарата удваивалась. Достижение целевой ЧСС 67 уд/мин достигнуто в группе МТ на средней дозе 76 мг Беталока ЗОК (9% – 25 мг, 30% – 50 мг, 56% – 100 мг, более 100 мг – у 5% пациентов). В группе БТ был достигнут целевой ритм при средней дозе 192 мг (16% – 150 мг, 84% – 200 мг). В группе плацебо ЧСС осталась в диапазоне тахикардии – 80,2 уд/мин (снижение ЧСС произошло всего лишь на 2,8 уд/мин). Более низкие дозы препарата были связаны только с тремя причинами: выраженной брадикардией (10,4%), гипотонией (8,4%) и прогрессирующим ХСН (6,7%).

Таблица 1. Эффективность контроля ЧСС у больных с ИБС, ХСН и после перенесенного ОИМ независимо от принимаемой хрононегативной терапии

Патология	ЧСС _{ср}	ЧСС > 70 уд/мин, п, %	ЧСС < 60 уд/мин, п, %	Постоянный прием β-АБ, %	Достижение целевой ЧСС на фоне β-АБ
Здоровые	73,3±7,4	59,7	5,6	НС*	НС
ИБС	78,4±9,0	82,2	7,0	32,5	6,0
После ОИМ	77,4±7,6	76,0	7,2	44,6	0
ХСН	75,2±9,1	73,5	8,7	36,2	5,4

*НС – нет смысла.

Общая смертность в течение 1 среднего года составила в группе МТ 8,0% и в группе БТ – 6,2%, что по сравнению с группой плацебо (10,8% в 1 год) было высокодостоверно. Это привело к снижению риска общей смерти до 38%, что также оказалось высокодостоверным. Очень важно с экономической точки зрения современного ведения пациентов с ХСН достичь максимального снижения числа госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН. В исследовании получено, что снижение риска повторных госпитализаций в группе БТ Беталока 3ОК произошло на 62% в течение полутора лет наблюдения и только на 40% – в группе МТ. Не только экономическая эффективность проявляется в данных цифрах. Известно, что любая госпитализация, связанная с прогрессированием ХСН, в дальнейшем утяжеляет течение основного заболевания и повышает риск развития тяжелых осложнений ХСН.

Комбинированная конечная точка (общая смертность и госпитализации) достоверно снижена на 22% (RR=0,78; 0,68–0,89) уже в течение 90 дней у пациентов с ЧСС>76 уд/мин. Более агрессивное снижение ЧСС привело к лучшему результату [19]. К окончанию исследования в группе лечения β-АБ ритм ЧСС установился 62±10 уд/мин (ритм ниже 60 уд/мин диагностирован у 67% пациентов).

В реальной клинической практике довольно легко и достаточно дешево контролировать гемодинамические показатели у пациентов с ССЗ. Как повышение АД, так и выраженная тахикардия приводят к достоверному ухудшению прогноза жизни больных данной категории [10, 13]. Применение пролонгированных β-АБ позволяет эффективно в течение суток контролировать в пределах целевого ритм и достоверно улучшает контроль за уровнем АД. Идея поиска более слабой гипотензивной группы витала последние 15 лет до опубликования крупной работы в 2009 г. М. Law и J. Morris [20]. Анализировалась эффективность снижения АД всех гипотензивных групп при длительном лечении больных АГ с использованием разных доз и комбинаций. Оказалось, что интенсивность снижения АД зависит от используемой дозы препарата, комбинации лекарственных средств и начального уровня АД, при котором назначены гипотензивные средства. Ни одна группа современных лекарственных средств не имела преимуществ в отношении интенсивности снижения АД и зависела только от дозы препарата. Наиболее интересным и важным результатом данного анализа оказалось, что у больных, страдающих АГ и ИБС, при применении β-АБ против других гипотензивных средств, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны, не было получено менее слабого влияния на профилактику сердечно-сосудистых осложнений. По сравнению с другими антигипертензивными средствами β-АБ более эффективны в профилактике кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ХСН или после перенесенного ОИМ [20].

Наиболее важными исследованиями являются те, которые подтверждают, что в острейшую фазу ОИМ препарат может изменить прогноз жизни или уменьшить зону повреждения миокарда, что в последующем, несомненно, улучшит прогноз пациента [21]. Крупный метаанализ, представленный N. Freemantle и J. Cleland в «Британском медицинском журнале» [22], показал, что раннее внутривенное применение β-АБ у больных с ОИМ достоверно улучшает прогноз (на 4%) в течение короткого времени, но отсроченный прогноз у этих пациентов улучшается на 22% в плане снижения смертности. Приоритетными средствами оказались пропранолол, метопролол тартрат, тимолол. В последующем рандомизированное исследование СОММТ уточнило, что раннее применение β-АБ внутривенно наиболее эффективно у пациентов с ОИМ, имеющих I ФК декомпенсации Killip. В этом случае достоверно снижался риск реинфарктов и фибрилляции желудочков [23]. Но у пожилых пациентов (старше 70 лет) с тяжелой гипотонией (систолическое АД<120 мм рт. ст.) и наличием клинических проявлений острой декомпенсации (II ФК по Killip и выше) применение β-АБ приводило к достоверному повышению риска кардиогенного шока в первые 24 ч заболевания. Исследование повторило данные TIMI-III, где применение альтеплазы и раннее внутривенное введение β-АБ приводило к снижению риска формирования реинфаркта и повторных эпизодов стенокардии [24].

Эти данные заставили провести дальнейшие исследования на животных и с участием пациентов с определением профиля безопасности при раннем применении внутривенных β-АБ при остром поражении миокарда [25]. Полученные результаты показали достоверное уменьшение зоны некроза, однако отсутствие влияния на смертность в первые дни ОИМ. Все сказанное определило включение в рекомендации применение внутривенного β-АБ у больных с ОИМ при отсутствии противопоказаний в первые 24 ч процесса и перевод на таблетированные формы как можно раньше [26, 27].

Все указанные исследования прицельно не изучали влияние внутривенного применения β-АБ у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST (ОИМпST), которым планируется проведение первичного чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧКВА). Целью последнего исследования было подтверждение ранее полученных данных об уменьшении размеров инфаркта после внутривенного введения β-АБ. Так как в большем числе исследований при ОИМ использовался метопролола тартрат, то и в исследовании METOCARD-CNIC было выбрано данное лекарственное средство в растворе для внутривенного введения (Беталок 0,1% – 5 мл) [28]. До проведения ЧКВА Беталок вводился внутривенно струйно каждые 2 мин по 5 мг 3 раза, после чего назначался Беталок в таблетках.

Таблица 2. Рекомендуемые и используемые дозы β-АБ в РФ

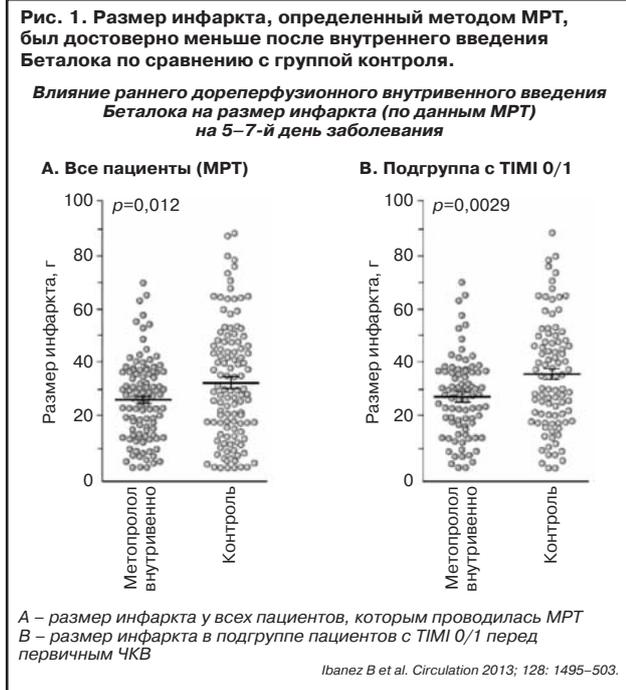
Исследуемый препарат	Начальная доза, мг – число раз	Поддерживающая доза, мг – число раз	РФ, мг/сут
Бисопролол	1,25 – 1	10 – 1	3,4
Карведилол	3,125 – 2	25 – 2	15,6
Метопролола сукцинат	12,5 – 1	200 – 1	56,3
Атенолол	12,5 – 1	100 – 1	53,2
Пропранолол	10 – 3	40 – 3	44,5
Соталол	40 – 2	160 – 2	98,6

Таблица 3. Гендерные различия эффективности контроля ЧСС среди больных, имеющих какое-либо ССЗ

Пол	Тахикардия, %	ЧСС без ХНЛС	ЧСС на фоне ХНЛС	p ХНЛС есть/ХНЛС нет
Мужчины	80,4	77,8±8,2	77,1±10,3	0,64
Женщины	83,3	78,7±9,5	76,4±9,8	0,09
p м/ж	0,66	0,27	0,93	

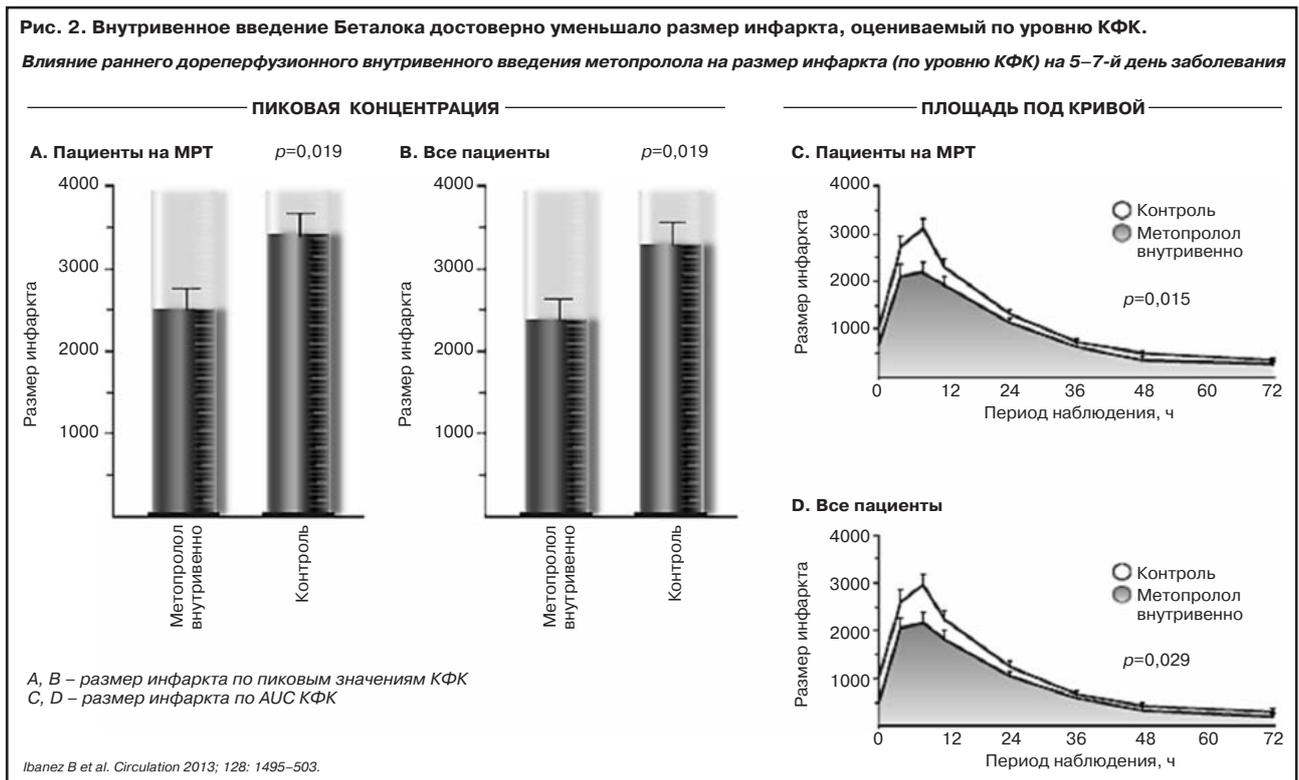
Противопоказаниями к применению β -АБ, как обычно, являлись острая декомпенсация Killip III и IV ФК, гипотония при систолическом АД < 120 мм рт. ст., брадикардия с ЧСС < 60 уд/мин, атриовентрикулярная блокада 2 и 3-й степени или применение в течение последних 24 ч любого β -АБ.

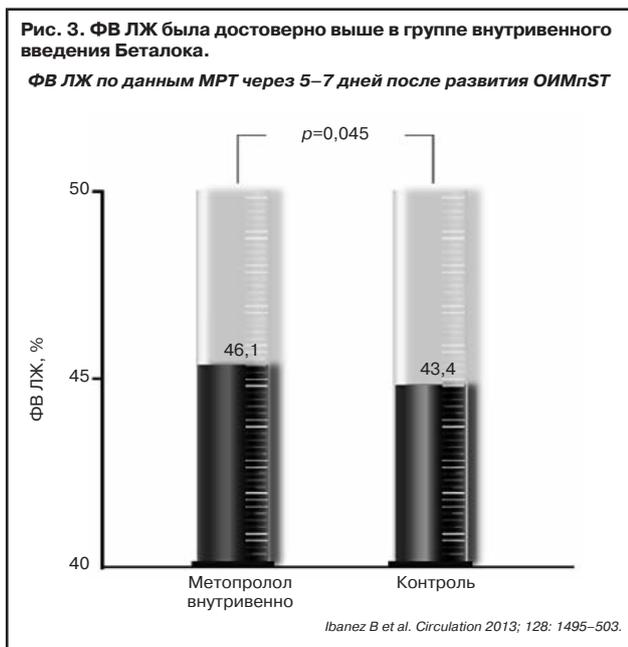
Рандомизация на активную терапию и плацебо проводилась в зависимости от длительности ОИМ: в первые 1,5 ч процесса и свыше. Продолжительность симптомов не должна была превышать 4,5 ч до начала терапии, и исключались пациенты, которым в течение 6 ч от начала приступа не было проведено ЧКВА. Анализ размера очага некроза проводился на 5–7-е сутки двумя методами: рассчитывалась площадь под кривой концентрации креатинфосфокиназы (КФК) и выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) с определением размера поражения.



По сравнению с плацебо размер очага некроза после введения Беталока достоверно был меньше ($25,6 \pm 15,3$ и $32,0 \pm 22,2$ г соответственно; $p=0,012$); рис. 1, 2. Процентная доля сохраненного миокарда также оказалась достоверно больше в группе получающих Беталок по сравнению с группой плацебо ($34,9 \pm 22,3$ и $27,7 \pm 23,7\%$ соответственно; $p=0,024$). Анализ ангиографических данных показал, что перед ЧКВА при нарушении коронарного кровотока высокой степени (0–1 по классификации TIMI) применение Беталока эффективнее предупреждало формирование очага некроза (размер поражения $26,7 \pm 15,0$ и $34,4 \pm 20,0$ г соответственно; $p=0,0024$), чем при незначительном тромбозе (2–3 по классификации TIMI), где не было получено достоверных различий ($p=0,6$). Сходные результаты были получены и по второй методике. Площадь под кривой «концентрация–время уровня КФК» была достоверно меньше после введения β -АБ.

Клинически применение Беталока у данной категории пациентов достоверно предупреждало падение фракции выброса (ФВ); рис. 3. Важным фактом оказалось, что впервые при применении β -АБ не было обнаружено увеличения риска побочных гемодинамических осложнений в течение 24 ч ОИМ после введения Беталока. Полученные данные говорят о необходимости проведения фармакологической защиты сердца при ОИМ с помощью Беталока перед проведением ЧКВА у пациентов без выраженных гемодинамических нарушений. Проведение фармакологической защиты миокарда Беталоком позволяет достоверно уменьшить очаг поражения, сохранить высокой ФВ при отсутствии увеличения числа осложнений. Более раннее начало перорального приема Беталока (в течение последующих 48–72 ч) позволит активнее оттитровать ту дозу препарата, при которой будет достигнута ЧСС < 60 уд/мин. Достижение данной ЧСС достоверно снижает риски последующих сердечно-сосудистых осложнений. В целях максимально эффективного контроля в течение суток ЧСС и АД при стабильной гемодинамике необходимо перевести на пролонгированную форму Беталока ЗОК, что позволяет эффективно профилактировать сердечно-сосудистые события после перенесенного ОИМ.





Таким образом, раннее внутривенное введение Беталока перед ЧКВА уменьшает размер инфаркта и увеличивает ФВ левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ИМпСТ.

Среди врачей урежение ритма ассоциировано с назначением β-АБ, и можно было бы закончить обсуждение данной проблемы, но полученные результаты наших исследований говорят, что в реальной клинической практике необходимо:

1) переориентировать врачей на активную позицию назначения β-АБ. Не дожидаться формирования выраженной тахикардии, а назначать β-АБ в соответствии с выставленным диагнозом;

2) сохранить тактику активной титрации дозы β-АБ до достижения целевой ЧСС, при которой максимально улучшается прогноз жизни;

3) использование пролонгированных и кардиоселективных β-АБ – залог минимального числа побочных эффектов и наиболее безопасного и быстрого достижения контролируемых в течение суток гемодинамических показателей;

4) для β-АБ имеются показания при АГ, СС, ХСН, нарушениях ритма (наджелудочковая тахикардия, контроль ЧСС при фибрилляции предсердий, желудочковой экстрасистолии), при профилактике приступов мигрени, снижения смертности и риска повторного инфаркта в острейшую и острую фазы ОИМ. Все данные показания относятся к Беталоку и Беталоку ЗОК.

Отвечая на поставленный вопрос в названии статьи, можно сказать: врачи сегодня не готовы к активному назначению и достижению целевых доз β-АБ. Эта ситуация сразу же формирует нереализованность задач в плане оптимизации терапии и снижения рисков сердечно-сосудистой смертности при ИБС и ХСН. Необходимо сделать первый, но значительный шаг вперед...

Литература

- Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality: Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS study). *Eur Heart J* 2000; 21: 116–24.
- Seccareccia F, Pammozzo F, Dima F et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health* 2001; 91: 1258–63.
- Jouven X, Empana JP, Escolano S et al. Relation of heart rate at rest and long-term (20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol* 2009; 103: 279–83.
- Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P et al. Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000; 247: 231–9.

- Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, Wisloff U. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. *JAMA* 2011; 306: 2579–87.
- Fox K, Ford I, Steg PG et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817–21.
- Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477–82.
- CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
- The MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
- Ferrari R. Prognostic benefits of heart rate reduction in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 5 (Suppl. G): G10–G4.
- Kannel WB. Heart rate and cardiovascular mortality. The Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489–94.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003.
- Swedberg K, Komajda M, Bobm M et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 875–85.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Этиологические причины формирования ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). *Сердечная недостаточность*. 2011; 6: 460–7.
- Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН (ЭПОХА–ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2003; 4 (1): 17–8.
- Bangalore S, Steg G, Deedwania P et al. b-Blocker Use and Clinical Outcomes in Stable Outpatients With and Without Coronary Artery. *JAMA* 2012; 308 (13): 1340–9.
- Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F et al. Dose of Metoprolol CR/XL and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 491–8.
- Gottlieb S, Fisher ML, Kjekshus J et al. Tolerability of beta-blocker initiation and titration in the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002; 105: 1182–8.
- Law 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: b1665; doi: 10.1136/bmj.b1665
- Larose E, Rodes-Cabau J, Pibarot P et al. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction: traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2459–69.
- Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–7.
- Chen ZM, Pan HC, Chen YP et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622–32.
- Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIM) II-B Study. *Circulation* 1991; 83: 422–37.
- Bates ER. Role of Intravenous b-Blockers in the Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction: Of Mice (Dogs, Pigs) and Men. *Circulation* 2007; 115: 2904–6.
- O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: e362–e425.
- Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
- Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V et al. Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary PCI: The METOCARD-CNIC Trial. *Circulation* 2013; 128: 1495–503.

— * —

Комбинация телмисартана и амлодипина в лечении артериальной гипертензии

Г.Г.Шехян^{1,2}, А.А.Ялымов^{1,2}, А.М.Щикота^{1,2}, В.С.Задонченко¹, С.И.Варенцов²

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

²ГБУЗ ГКБ №24, филиал №1 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

В представленном обзоре дана оценка социально значимого заболевания – артериальной гипертензии (АГ) – и проблемы поиска эффективной антигипертензивной терапии.

Препарат Туынста® – современный комбинированный антигипертензивный препарат, который обеспечивает не только эффективный контроль артериального давления.

В клинических исследованиях показано, что каждый из компонентов препарата Туынста® (телмисартан и амлодипин) обеспечивает дополнительные преимущества при лечении пациентов с метаболическим синдромом (улучшает параметры углеводного и липидного обмена), больных с нарушением функции почек (вызывает регрессию протеинурии), а также с гипертрофией левого желудочка (вызывает регрессию последнего).

В представленном обзоре показано, что Туынста® является представителем современных комбинированных антигипертензивных препаратов, имеет доказанный крупными клиническими исследованиями благоприятный профиль эффективности и безопасности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, комбинированные антигипертензивные препараты, телмисартан, амлодипин, органопротективный эффект, эффективность, безопасность.

The telmisartan and amlodipine combination in the treatment of hypertension

G.G.Shebyan, A.A.Yalymov, A.M.Schikota, V.S.Zadionchenko, S.I.Varentsov

Summary

The following review assesses socially significant disease – hypertension (AH) – and the problem of finding an effective antihypertensive therapy. Tuynsta® drug – modern combined antihypertensive drug, which not only provides effective blood pressure control.

The clinical studies show that components of Tuynsta® (telmisartan and amlodipine) provides additional benefits in the treatment of patients with metabolic syndrome (by improving the carbohydrate and lipid metabolism), patients with impaired renal function (by inducing the regression of proteinuria), as well as left ventricular hypertrophy (by causing regression of the latter).

In the present review it is shown that Tuynsta® represents modern combined antihypertensive drugs and has a clinically proven favorable efficacy and safety profile.

Key words: arterial hypertension, treatment, combined antihypertensive drugs, telmisartan, amlodipine, organ effect, efficiency, safety.

Сведения об авторах

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

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

Щикота Алексей Михайлович – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

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

засл. деят. науки РФ

Варенцов Сергей Игоревич – зав. блоком кардиореанимации ГБУЗ ГКБ №24, филиал №1 Департамента здравоохранения г. Москвы

В современном индустриальном мире одним из наиболее социально значимых заболеваний является артериальная гипертензия (АГ). Повышенное артериальное давление (АД) – главный фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ведущая причина смертности и инвалидизации населения. Значимостью проблемы АГ возрастает, что связано с увеличением продолжительности жизни людей и высокой распространенностью факторов риска АГ, таких как ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена, низкая физическая активность, несбалансированное питание. Подсчитано, что АГ имеют более 1 млрд человек в мире, и примерно 7,1 млн смертей в 1 год связано с этой патологией. По данным Всемирной организации здравоохранения, систолическое АД (САД) > 115 мм рт. ст. вызывает 65% всех случаев цереброваскулярных заболеваний и 49% всех случаев ишемической болезни сердца (ИБС). АГ является главным фактором риска ИБС и лежащего в основе ИБС атеросклероза, значительно увеличивает риск развития инсульта, инфаркта миокарда, почечной и сердечной недостаточности. Учитывая приведенные факты, оптимальная антигипертензивная терапия должна не только снижать АД, но и предотвращать осложнения, связанные с АГ [29].

АГ можно эффективно лечить с помощью разных препаратов, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина I-го типа (АТ₁-рецепторы; БРА), антагонисты кальция (АК), диуретики, α- (α-АБ) и β-адреноблокаторы (β-АБ). АД изменяется на протяжении суток, следовательно,

риск многих сердечно-сосудистых осложнений также неодинаков в разные часы. Поэтому антигипертензивные препараты (АГП), минимизирующие суточные колебания АД, проявляют наибольшую эффективность в контроле АД и потенциально позволяют лучше всего защитить сердечно-сосудистую систему [3, 34].

В Соединенных Штатах ССЗ имеют свыше 61 млн человек, причем эти заболевания будут оставаться ведущей причиной смерти в мире вплоть до 2020 г. Экономические потери, связанные с ССЗ и инсультом, в США в 2007 г. составили 431,8 млрд дол. Сюда входят затраты на здравоохранение (прямые затраты – зарплата врачей и другого медперсонала, амбулаторное и стационарное лечение, лекарственные препараты, расходные материалы, медицинская техника и др.) и производственные потери из-за заболеваемости и смертности (непрямые затраты) [29].

В Европейском Союзе (ЕС) ССЗ вызывают 1,5 млн смертей в 1 год и являются главной причиной потери лет жизни из-за преждевременной смерти. Затраты систем здравоохранения ЕС, связанные с ССЗ, в 2003 г. достигли почти 105 млрд евро. Это составляет 230 евро в 1 год в расчете на одного жителя и 12% всех расходов на здравоохранение для всего ЕС. Затраты на стационарное лечение пациентов с ССЗ составили около 57% всех расходов на этот вид медицинской помощи, а стоимость соответствующих лекарственных препаратов – 27%. В разных странах ЕС затраты, связанные с ССЗ, варьируют в широких пределах. Например, затраты на одного пациента в 2003 г. различались более чем в 18 раз: от 22 евро на Мальте до 423 евро в Германии. Доля от всех за-

трат здравоохранения, потраченная на ССЗ, варьировала от 2% на Мальте до 18% в Великобритании [29].

АГ является чрезвычайно распространенным состоянием, которое ежегодно приводит к значительным экономическим потерям. В США и Великобритании АГ имеет каждый третий взрослый в возрасте 54–64 лет. Распространенность АГ увеличивается с возрастом: эту патологию диагностируют у 50% людей в возрастной группе 60–69 лет и уже у 75% – среди пациентов в возрасте 70 лет и старше. В 2007 г. общие затраты на АГ в США достигли 66,4 млрд дол., в том числе 49,3 млрд прямых и 17,1 млрд непрямых затрат. Расходы системы здравоохранения страны на одного пациента с АГ составили 341 дол. для пациентов, приверженных лечению, по сравнению с 694 дол. для не следовавших рекомендациям врача [29].

Существенной статьёй расходов в этом контексте является замена одного АГП другим. Используя британскую базу данных MEDIPLUS, которая содержит информацию о работе 156 врачей общей практики, Moogan и West подсчитали прямые и непрямые затраты, связанные с заменой или отменой препарата для лечения АГ. Оказалось, что ежегодные затраты из-за замены препарата составляют 26,9 млн фунтов стерлингов (для 7741 пациента с впервые диагностированной АГ). Стоимость лечения одного пациента, которому заменили изначально назначенную терапию, увеличивалась на 56 фунтов стерлингов каждый год, что соответствует росту затрат на лечение на 20% по сравнению с пациентами, продолжавшими принимать первоначальную терапию.

В исследованиях ACCES, ALLHAT, EVEREST, HOT, MARPHY, LIFE, MOSES, COOPE, PROBE, STOP, SCORE доказано доминирующее влияние достигнутого в результате лечения уровня АД на ССЗ и прогноз АГ. Однако достижение целевых уровней АД с помощью одного АГП возможно лишь у 5–50% пациентов с 1 и 2-й степенью тяжести АГ и практически невозможно у пациентов с 3-й степенью тяжести АГ [3].

Комбинированная схема применения антигипертензивных средств как инструмент нормализации повышенного АД всегда присутствовала в фармакотерапевтическом арсенале АГ, однако взгляды на место комбинированной терапии в лечении АГ повторно пересматривались. В случае неэффективности комбинированной терапии переходят к назначению препаратов, входящих в состав использовавшейся комбинации в полной дозе или добавляют 3-й препарат в низкой дозировке. Если и эта терапия не приводит к достижению целевых уровней АД, то назначается комбинация 2–3 препаратов в обычных

эффективных дозах. До сих пор остается открытым вопрос, каким пациентам можно назначать комбинированную терапию уже на I этапе лечения. Для более простого принятия решения о том, как же лечить больного АГ, прошедшего на прием впервые или повторно, предлагается использовать следующий алгоритм (см. рисунок).

Фиксированные комбинации АГП, содержащие в одной таблетке 2 лекарственных средства, позволяют получить устойчивый антигипертензивный эффект с минимальным количеством побочных явлений. Применение препаратов в виде комбинированной терапии должно отвечать следующим условиям:

- взаимодополняющее действие препаратов;
- улучшение результата при их совместном применении;
- усиление органопротективных свойств;
- близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели используемых препаратов, что особенно важно для фиксированных комбинаций [1].

Применение комбинации двух препаратов, имеющих сходные фармакодинамические свойства, может привести к разным последствиям с точки зрения количественных параметров взаимодействия: сенситизации ($0+1=1,5$); аддитивному действию ($1+1=1,75$); суммированию ($1+1=2$) и потенцированию эффекта ($1+1=3$). В связи с этим достаточно условно можно выделить рациональные и нерациональные комбинации АГП (табл. 1, 2).

Комбинированная терапия не всегда означает усиление антигипертензивного эффекта и может привести к нарастанию нежелательных явлений (табл. 3).

К достоинствам низкодозовых комбинированных АГП можно отнести следующие:

- простота и удобство приема для пациента;
- облегчение титрования доз;
- простота прописывания препарата;
- повышение приверженности пациентов лечению;
- уменьшение частоты нежелательных явлений за счет снижения доз компонентов;
- снижение риска использования нерациональных комбинаций;
- уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме;
- уменьшение цены.

Недостатками являются фиксированные дозы компонентов, трудности в идентификации причины нежелательных явлений, отсутствие уверенности в необходимости всех применяемых компонентов. Дополнительными требованиями к комбинированным препаратам являются отсутствие непредсказуемых фармакокинетических взаи-

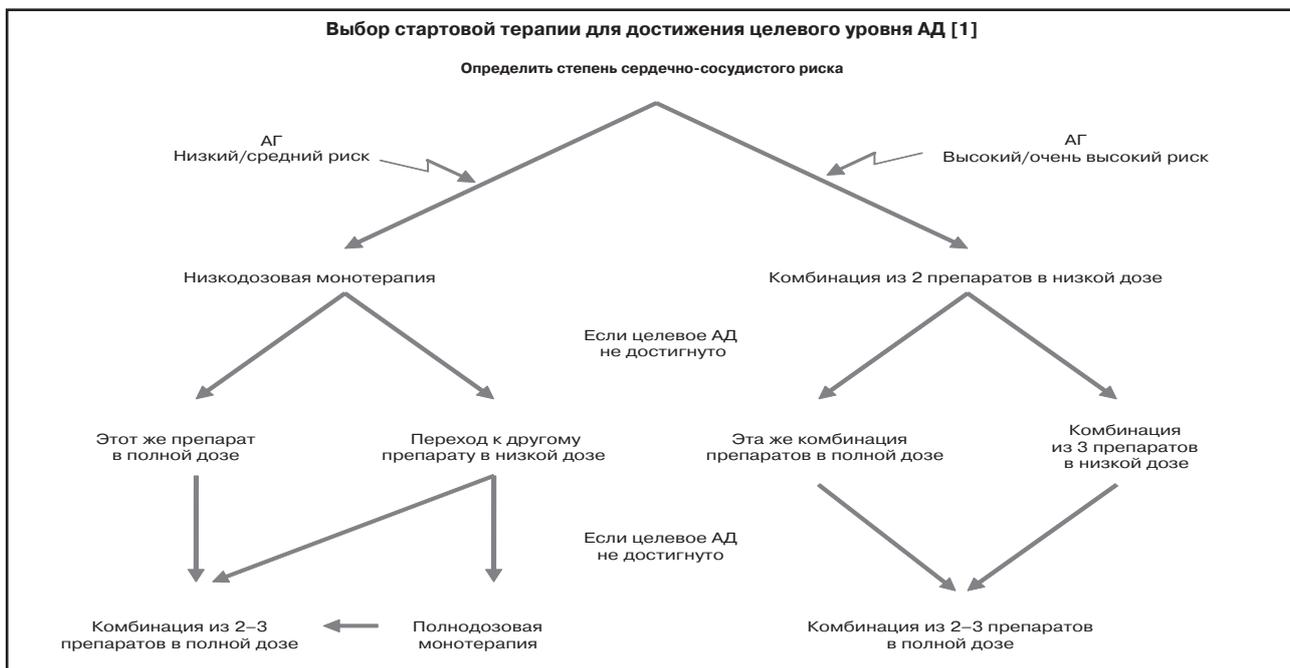


Таблица 1. Нежелательные явления антигипертензивных средств и возможности их устранения [4]

Препарат А	Нежелательные эффекты препарата А	Корректирующий препарат
Дигидропиридиновые АК	Активация САС, сердцебиение	β-АБ
	Периферические отеки	ИАПФ БРА
Диуретик	Гипокалиемия, гипомagneмия, инсулинорезистентность (?), активация РАС и/или СНС	ИАПФ БРА
	Дислипидемия	α-АБ
β-АБ	Задержка натрия, снижение сердечного выброса и почечного кровотока	Диуретик
	Периферический вазоспазм	АК
α-АБ	Вазодилатация, гипотония 1-й дозы, постуральная гипотония	β-АБ

Примечание. РАС – ренин-ангиотензиновая система.

Таблица 2. Возможные комбинации АГП [4]

Установленные рациональные комбинации	Возможные рациональные комбинации	
Диуретик + β-АБ Диуретик + ИАПФ β-АБ+АК (дигидропиридиновый) АК+ИАПФ АК+БРА	Диуретик + БРА β-АБ + α ₁ -АБ АК + агонист имидазолиновых рецепторов ИАПФ + агонист имидазолиновых рецепторов Диуретик + агонист имидазолиновых рецепторов	
Возможные, но менее рациональные комбинации	Нерациональные комбинации	Комбинации, рациональность которых требует уточнения
АК + диуретик β-АБ+ИАПФ	β-АБ+АК (недигидропиридиновый) ИАПФ + калийсберегающие мочегонные средства АК (дигидропиридиновый) + α ₁ -АБ	ИАПФ+БРА АК (дигидропиридиновый) + АК (недигидропиридиновый) ИАПФ+α ₁ -АБ

Таблица 3. Неблагоприятные последствия комбинированного применения гипотензивных препаратов [4]

Препарат А	Препарат Б	Неблагоприятные эффекты, усиливаемые препаратом Б
Диуретик	Вазодилататоры	Гипокалиемия
	β-АБ	Гипергликемия, дислипидемия
АК (недигидропиридиновый)	β-АБ	Атриовентрикулярная блокада, брадикардия
АК (дигидропиридиновый)	α-АБ	Гипотония
α-АБ	Диуретик	Гипотония 1-й дозы, постуральная гипотония
	Диуретик	Уменьшение скорости клубочковой фильтрации
ИАПФ	Калийсберегающий диуретик	Гиперкалиемия
	α-АБ	Гипотония
Гидралазин	АК (дигидропиридиновый)	Сердцебиение, ишемия миокарда

модействий и оптимальное соотношение остаточного и максимального эффектов. Рациональный подбор компонентов создаст предпосылки для назначения 1 раз в сутки препаратов, которые при монотерапии приходится применять 2 или даже 3 раза в сутки (β-АБ, ИАПФ, БРА и АК).

Твинста® – комбинированный препарат, состоящий из БРА (телмисартан) и АК (амлодипин), недавно применяется в клинической практике, но уже зарекомендовал себя как высокоэффективное средство для лечения АГ. При этом пациентам с сочетанной патологией (например, АГ и ИБС, АГ и гипертрофия левого желудочка и др.) применение комбинации БРА и АК является обоснованным [1]. В патогенезе этих состояний важную роль играет активация двух нейрогуморальных систем организма: ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadренальной (САС). В результате происходит образование АТ II – биологически активного вещества, которое является мощным вазоконстриктором, стимулирует выброс альдостерона, а также повышает активность САС (стимулирует выброс норадреналина). Норадреналин, в свою очередь, может активировать РААС (стимулирует синтез ренина). В конечном итоге повышение активности этих двух систем организма,

вызывая мощную вазоконстрикцию, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечного выброса, поддерживает функцию кровообращения на оптимальном уровне, сохраняет гомеостаз организма. В норме активации прессорных систем организма (РААС и САС) противостоит действие депрессорной системы (калликреин-кининовой), вызывающее системную вазодилатацию. Однако при длительном действии разных патологических факторов, описанных ранее, нормальная регуляция нарушается, и в результате преобладают эффекты прессорных систем.

Телмисартан, один из представителей класса БРА, подавляет вазопрессорный и альдостеронсекретирующий эффекты АТ II. Связующий профиль телмисартана описывается как необратимый антагонизм, связанный с медленной диссоциацией с АТ₁-рецепторами, обеспечивающей продолжительное время действия препарата. Блокада АТ₁-рецепторов приводит к подавлению отрицательного регулирующего действия АТ II на секрецию ренина. Однако в экспериментах с участием здоровых добровольцев и пациентов с АГ увеличение активности ренина плазмы и уровней АТ II на фоне лечения телмисартаном не ослабляло антигипертензивного эффекта препарата.

Кроме блокады AT_1 -рецепторов, телмисартан действует и как частичный агонист PPAR-рецепторов на клинически значимых уровнях, снижает глюкозу и триглицериды сыворотки, дозозависимо увеличивает захват глюкозы клетками и экспрессию белка GLUT4. У пациентов с умеренной АГ и нарушенной чувствительностью к инсулину телмисартан значительно увеличивал скорость введения глюкозы, необходимую для достижения нормогликемии, после внутривенного введения высокой дозы инсулина. У пациентов с эссенциальной гипертензией и умеренной гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) лечение телмисартаном сопровождалось значительным снижением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщины задней стенки и перегородки, максимального и минимального объемов левого предсердия [29].

Амлодипин, избирательно блокируя ток ионов кальция через медленные каналы гладкомышечных клеток сосудов, уменьшает сосудистое периферическое сопротивление при отсутствии влияния на сократимость сердца. Снижение АД не сопровождается рефлекторной тахикардией за счет медленного развития гипотензивного эффекта, при этом не происходит увеличения выброса катехоламинов. Таким образом, комбинированный АГП обеспечивает воздействие на основные патофизиологические механизмы АГ (влияние на РААС, САС, ток ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов) и обладает благоприятным метаболическим действием. Препарат показан для лечения пациентов с АГ [5].

Клиническая фармакология комбинации телмисартана и амлодипина

Твинста® представляет собой комбинированный препарат, содержащий 2 гипотензивных вещества с взаимодополняющим действием: БРА телмисартан и АК амлодипин. Комбинация этих веществ обладает аддитивным гипотензивным действием, снижая АД в большей степени, чем каждый отдельный компонент [18–20]. Препарат, принимаемый 1 раз в сутки, приводит к эффективному и устойчивому снижению АД в течение 24 ч [35].

Телмисартан – специфический БРА (тип AT_1), обладает высоким сродством к подтипу AT_1 -рецепторов AT_2 , через которые реализуется действие AT_2 . Вытесняет AT_2 из связи с рецептором, не обладая действием агониста в отношении этого рецептора. Телмисартан связывается только с подтипом AT_1 -рецепторов AT_2 , не обладает сродством к другим рецепторам, в том числе к AT_2 -рецептору. Снижает концентрацию альдостерона в крови, не ингибирует ренин в плазме крови и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует АПФ, поэтому усиления вызываемых брадикардией побочных эффектов не ожидается. У пациентов телмисартан в дозе 80 мг полностью блокирует гипотензивное действие AT_2 . Начало гипотензивного действия отмечается в течение 3 ч после 1-го приема телмисартана. Действие препарата сохраняется в течение 24 ч и остается значимым до 48 ч. Выраженный гипотензивный эффект обычно развивается через 4–8 нед после регулярного приема. У пациентов с АГ телмисартан снижает САД и диастолическое АД (ДАД), не оказывая влияния на ЧСС. В случае резкой отмены телмисартана АД постепенно возвращается к исходному уровню без развития синдрома отмены [36].

Амлодипин – производное дигидропиридина, относится к классу блокаторов медленных кальциевых каналов. Он ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с прямым релаксирующим эффектом на гладкомышечные клетки сосудов, что приводит к уменьшению периферического сосудистого сопротивления и снижению АД. У пациентов с АГ применение амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч. Ортостатическая АГ не характерна во время применения амлодипина вследствие медленного начала действия препарата. У пациентов с АГ и нормальной

функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводил к уменьшению сопротивления сосудов почек, повышению скорости клубочковой фильтрации и эффективному кровотоку плазмы в почках без изменения фильтрации или протеинурии. Амлодипин не приводит к каким-либо метаболическим неблагоприятным эффектам или изменениям содержания липидов плазмы крови и поэтому подходит для применения у пациентов с бронхиальной астмой, СД и подагрой. Применение амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью не сопровождается отрицательным инотропным действием – толерантность к физической нагрузке и фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) не снижаются [35].

Телмисартан получен из активного метаболита лозартана (EXP 3174) путем замещения липофильной бензимидазольной группы на имидазольный компонент. Благодаря этому замещению телмисартан является наиболее липофильным среди всех БРА и, следовательно, лучше всего проникает в ткани [29]. При приеме внутрь телмисартан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 50%. При приеме одновременно с пищей снижение площади под кривой «концентрация–время» (AUC) колеблется от 6% (при дозе 40 мг) до 19% (при дозе 160 мг). Через 3 ч после приема внутрь концентрация в плазме крови выравнивается независимо от приема пищи. Связь с белками плазмы крови – 99,5%, в основном с альбумином и α -1-гликопротеином. Среднее значение видимого объема распределения в равновесной концентрации – 500 л. Метаболизируется телмисартан путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – более 20 ч. Максимальная концентрация в плазме крови и в меньшей степени – AUC увеличиваются непропорционально величине дозы. Выводится через кишечник в неизменном виде, выведение почками – менее 2%. Общий плазменный клиренс высокий (900 мл/мин) по сравнению с печеночным кровотоком (около 1500 мл/мин) [35].

После приема амлодипина внутрь в терапевтических дозах максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6–12 ч. Величина абсолютной биодоступности составляет от 64 до 80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина. Объем распределения препарата составляет примерно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* показано, что у пациентов с АГ приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови. Амлодипин в значительной степени (примерно на 90%) метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, $T_{1/2}$ составляет 30–50 ч. Устойчивые уровни в плазме крови достигаются после постоянного приема препарата в течение 7–8 дней. Амлодипин выводится почками как в неизменном виде (10%), так и в виде метаболитов (60%) [35].

Органопротективные эффекты телмисартана и амлодипина

В многочисленных исследованиях с клиническими конечными точками, завершившихся к настоящему времени, показано, что БРА не только проявляют выраженный антигипертензивный эффект, но и значительно снижают относительный риск развития СД. Исследования EVEREST, LIFE, MOSES, SCOPE, ACCES, JIKEI HEART и CASE продемонстрировали преимущество БРА в первичной и вторичной профилактике инсульта [2, 3, 23, 26, 31].

Телмисартан обладает самым длительным в этой группе препаратов $T_{1/2}$ (>20 ч), что выгодно отличает его от других средств. Это свойство телмисартана обеспечивает надежный и продолжительный контроль АД в течение суток, особенно в критические утренние часы перед приемом следующей дозы препарата, когда риск смертельно опасных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) АГ увеличивается [17, 22].

В многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании EVEREST оценивали эффектив-

ность действия телмисартана и периндоприла в снижении ДАД после 12 нед лечения. Эффективность телмисартана (40 мг) в снижении ДАД была достоверно выше, чем таковая у периндоприла (4 мг). При использовании периндоприла побочный эффект в виде кашля развивался у 5% пациентов, при приеме телмисартана – менее чем у 1% пациентов [26].

Метаанализ клинических исследований, в которых оценивали эффективность БРА, показал, что телмисартан в дозе 80 мг был более эффективен в снижении суточного среднего АД, чем лозартан в дозе 50 мг и валсартан в дозе 80 мг. Кроме того, при применении телмисартана в дозе 80 мг утреннее повышение АД было более контролируемым, чем при применении АК амлодипина в дозе 5 мг [2, 8].

В исследованиях PRISMA I и II проводилось сравнение влияния телмисартана 80 мг и рамиприла 10 мг на величину АД в ранние утренние часы. Достижение целевых значений АД происходило достоверно чаще у пациентов, принимавших телмисартан. Частота развития побочных эффектов при приеме телмисартана была достоверно ниже, чем при лечении рамиприлом. Телмисартан лучше, чем рамиприл, контролировал АД в ранние утренние часы [11].

В исследовании SMOOTH доказано, что фиксированная комбинация телмисартана с гидрохлоротиазидом (ГХТ) в дозе 80/12,5 мг достоверно более эффективно контролировала АД в течение всех суток, чем комбинация валсартана и ГХТ в дозе 160/12,5 мг [11].

В исследовании TRENDY доказана способность телмисартана тормозить снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшать микро- и макропротеинурию у пациентов с АГ [11].

В исследовании J.Neutel телмисартан в дозе 40 мг в комбинации с ГХТ 12,5 мг продемонстрировал достоверно большее снижение как систолического, так и диастолического АД по сравнению с комбинацией лозартана 50 мг + ГХТ 12,5 мг [20, 21].

В исследовании ONTARGET доказано, что телмисартан 80 мг/сут не уступает по эффективности рамиприлу 10 мг/сут у пациентов с высоким риском ССО. По количеству побочных эффектов у пациентов, получавших телмисартан, реже (в сравнении с рамиприлом) развивались кашель (1,1% vs 4,2%; $p < 0,001$) и ангионевротический отек (0,1% vs 0,3%; $p < 0,01$). Отмечена недостоверная тенденция к меньшей частоте гипертрофии ЛЖ в группе телмисартана и в группе комбинированной терапии по сравнению с группой больных, принимавших только рамиприл. Таким образом, телмисартан продемонстрировал свою эффективность в профилактике ГЛЖ в популяции пациентов с высоким риском сосудистых осложнений [16].

В исследовании TRANSCEND у пациентов, принимавших телмисартан, уровень САД был на 4 мм рт. ст. ниже, чем в группе плацебо. Не было обнаружено различий в первичной комбинированной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности), которая была зарегистрирована у 15,7% пациентов в группе телмисартана и у 17% – в группе плацебо ($p = 0,216$) [11, 33].

В исследовании DETAIL сравнивали ренопротекторное действие телмисартана и эналаприла у больных АГ в сочетании с СД типа 2 и диабетической нефропатией. Телмисартан оказывал сопоставимое с эналаприлом нефропротективное действие. Ежегодное снижение СКФ было одинаковым в двух группах – 7,6; 5,6 и

3,6 мл/мин – 1,73 м² через 1, 2 и 3 года соответственно – и незначительное через 4 и 5 лет. Через 5 лет приема телмисартана средний уровень САД снизился на 6,9 мм рт. ст., при приеме эналаприла – на 2,9 мм рт. ст. В конце исследования САД у 75% было ниже 160 мм рт. ст., у 42% – ниже 140 мм рт. ст., не различаясь между группами. В сравнении с эналаприлом переносимость телмисартана была значительно выше [26].

Исследование INNOVATION продемонстрировало, что телмисартан у пациентов с СД предотвращает прогрессирование микроальбуминурии (МАУ) в протеинурию. Нормализация МАУ была достигнута у 12,8% пациентов, принимавших 40 мг телмисартана, у 21,2% пациентов, принимавших 80 мг телмисартана, и только у 1,2% пациентов из группы плацебо. При этом ренопротективный эффект имел место у пациентов с исходно нормальным уровнем АД. Данный факт доказывает нефропротективное действие телмисартана, не связанное с его гипотензивным эффектом [11].

По данным сравнительных исследований (ALLHAT, TOMHS, VALUE) амлодипин показал гипотензивный эффект, равный антигипертензивной активности ИАПФ, диуретиков и β-АБ [8, 25]. Амлодипин обладает выраженным гипотензивным действием в отношении как САД, так и ДАД (табл. 4).

Однако, по данным разных авторов, степень снижения АД различается. Так, в исследовании L.Horwitz и соавт. при применении 5–10 мг амлодипина в течение 10 нед снижение САД составило 13,1 мм рт. ст., ДАД – 12,2 мм рт. ст., в исследовании G.Habeler и соавт. при применении такой же дозы амлодипина в течение 27 мес САД понизилось на 30,5 мм рт. ст., снижение ДАД составило 20,7 мм рт. ст. [8].

Амлодипин обладает длительным гипотензивным действием за счет большого T_{1/2}, что позволяет ему контролировать АД равномерно в течение суток. Это приводит к сравнительно большей эффективности препарата в отношении контроля раннего утреннего подъема АД вне зависимости от времени приема (утром или вечером 1 раз в сутки). В исследовании F.Leeenp и соавт. при переходе в лечении АД сохранялось в пределах нормальных цифр даже на 2-е сутки отмены препарата. Максимальный гипотензивный эффект при терапии 5 мг амлодипина наступает лишь на 6-й неделе применения препарата, что делает нецелесообразным раннее увеличение дозы при неполном контроле уровня АД. Препарат оказывает дозозависимое действие на уровень АД и характеризуется линейной зависимостью «доза–концентрация» в плазме крови. Так, в исследовании на здоровых волонтерах ДАД снижалось при измерении стоя на 1,1; 4,8 и 8,0 мм рт. ст. при применении 2,5; 5 и 10 мг амлодипина соответственно. Амлодипин в дозах, обычно применяемых для лечения АГ, оказывает весьма благоприятное действие на почечную функцию. Использование этого препарата при почечной недостаточности, таким образом, не противопоказано [8].

При сочетании СД и АГ особенно велик риск серьезных осложнений ССЗ, поэтому лечение АГ у больных СД должно быть особенно активным. Амлодипин вызывает лишь незначимое повышение уровня глюкозы и либо вообще не влияет на содержание липидов в плазме крови, либо происходит небольшое повышение уровня холестерина за счет липопротеинов высокой плотности. Кроме того, амлодипин нормализует инсулиновый ответ на provoca-

Таблица 4. Изменения некоторых параметров в группах после лечения в исследовании TOMHS

Показатели	Ацебутолол	Амлодипин	Хлорталидон	Доксазозин	Эналаприл	Плацебо
Выделение Na с мочой, ммоль/8 ч	-10,5	-9,4	-11,6	-6,1	-12,8	-10,6
Точки физической активности	+111	+99	+92	+116	+88	+73
↓ДАД, мм рт. ст.	-13,1	-12,9	-12,3	-11,7	-11,5	-8,6
↓САД, мм рт. ст.	17,0	-15,6	-17,7	-14,2	-14,7	-9,1
Изменение ЧСС, уд/мин	-9,8	-1,8	-2,9	-1,8	-2,9	-2,3

цию глюкозой у инсулинорезистентных больных АГ, не ухудшает функцию почек и не влияет на микроглобулинурию. Благодаря перечисленным качествам амлодипин вполне обоснованно считается безопасным АГП даже для пациентов с СД. У больных СД с нормальным АД прием 5 мг/сут амлодипина не оказывает влияния ни на чувствительность к инсулину, ни на его экскрецию.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании TOMHS проводилось сравнение 5 АГП: диуретика (хлорталидон), β -АБ (ацебутолол), АК (амлодипин), ИАПФ (эналаприл), блокатора α -адренорецепторов (доксазозин) и их возможного влияния на ММЛЖ. Проведение исследования основывалось на доказанной связи между увеличением размеров ЛЖ и повышенным риском развития ССО. Исследование проводилось более 4 лет на 902 пациентах с мягкой АГ [8, 13]. На I ступени пациентам предлагался 1 из 5 АГП (в том числе амлодипин в дозе 5 мг/сут) или плацебо, а затем, на II ступени, при неадекватном контроле АД присоединялся 2-й препарат (хлорталидон в 5 группах пациентов и эналаприл в группе, ранее получавшей хлорталидон). Все препараты назначались 1 раз в сутки утром. Контрольные эхокардиографические исследования проводились исходно, через 3, 12, 24, 36 и 48 мес. За время исследования наблюдалось значительное снижение уровня АД, причем в группах ацебутолола и амлодипина процент изменения терапии был наименьшим, т.е. адекватный контроль АД наблюдался в течение всего четырехлетнего периода наблюдения в дозах препаратов, не превышающих исходные. При исследовании динамики изменения ММЛЖ оказалось, что наиболее выраженное снижение наблюдалось в группах амлодипина и хлорталидона по сравнению с группами ацебутолола и плацебо. В ходе всего наблюдения выяснилось, что амлодипин снижает ММЛЖ, что может уменьшать риск развития ССО у больных с наличием АГ и ГЛЖ (табл. 5).

Возможность амлодипина вызывать обратное развитие ГЛЖ связана, по-видимому, с прямым модулирующим влиянием на кальцийзависимые процессы в волокнах миокарда. Было проведено несколько исследований, целью которых являлась сравнительная оценка влияния амлодипина и ИАПФ на толщину стенки ЛЖ. Так, Рисса и соавт. провели рандомизированное слепое исследование с целью сравнения действия амлодипина (10 мг/сут) и эналаприла (20 мг/сут) на функцию ЛЖ и ГЛЖ у больных эссенциальной гипертензией. Результаты исследования показали одинаковый гипотензивный эффект ($p < 0,001$) и достоверное снижение ($p < 0,01$) ММЛЖ в двух группах пациентов.

В исследовании VALUE у пациентов, принимавших амлодипин, отмечена тенденция к менее частому развитию фатальных или нефатальных инсультов в сравнении с принимавшими валсартан. Возможно, более выраженное действие амлодипина в данном исследовании было связано с более значительным снижением АД у получавших его пациентов.

Исследование CAMELOT показало, что снижение наступления сердечно-сосудистых конечных точек наблю-

дается при значительно более низком уровне САД по сравнению с таковым в клинических рекомендациях. У пациентов с исходным средним уровнем АД 129/78 мм рт. ст. терапия амлодипином снизила АД на 5/3 мм рт. ст. и способствовала снижению частоты развития конечных точек на 31% ($p = 0,003$). В течение 2 лет на каждые 16 пациентов, получавших амлодипин, удалось предотвратить 1 случай сердечно-сосудистых событий, по сравнению с плацебо. Частота инсульта или транзиторного нарушения мозгового кровообращения уменьшилась при этом на 50,4%. Улучшению прогноза также способствовали гиполипидемическая терапия статинами и прием ацетилсалициловой кислоты [8, 24].

Благоприятное влияние амлодипина на профилактику инсульта в клинических исследованиях может быть объяснено его воздействием на церебральный кровоток, уменьшением межполушарной асимметрии кровотока, ограничением ишемизированной зоны и увеличением содержания макроэргов. В исследовании H.Shimizu с участием пациентов, перенесших инсульт, применение амлодипина в дозе 2,5 или 5 мг/сут в течение 12 нед хотя и не выявило существенного изменения церебрального кровотока, отмечалось статистически значимое увеличение мозжечкового кровотока по данным позитронной эмиссионной компьютерной томографии. В исследовании I.Alizade, по данным реоплетизмографии, амлодипин у больных АГ приводил к уменьшению спастических симптомов и увеличению церебрального кровотока [8, 9].

В исследовании Deedwania и соавт. оценивались безопасность и эффективность амлодипина у больных со стабильной стенокардией. В исследовании были включены 43 пациента, длительность его составила 26 нед. Согласно результатам исследования амлодипин в дозе 2,5–10 мг/сут повышает толерантность к физической нагрузке на 15% в течение 6 ч после приема ($p = 0,01$) и на 10% – в течение 24 ч после приема, а также вызывает достоверное уменьшение депрессии ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в течение 6 ч после приема [8].

В исследовании CAPe оценивалось влияние амлодипина на продолжительность и частоту эпизодов ишемии миокарда у пациентов с ИБС. При контрольном 48-часовом мониторинге ЭКГ наблюдалось уменьшение количества эпизодов ишемии. При оценке возможного проаритмогенного эффекта препарата у больных со стабильной стенокардией при добавлении амлодипина к традиционной терапии β -АБ и нитратами не наблюдалось возрастания эпизодов нарушения ритма [12].

В исследовании PREVENT было оценено влияние терапии амлодипином на прогноз у пациентов с ИБС. Наблюдалось уменьшение числа госпитализаций, обусловленных дестабилизацией течения стенокардии и хронической сердечной недостаточности – ХСН (61 в группе амлодипина и 88 в группе плацебо). При применении амлодипина наблюдалось также уменьшение числа операций реваскуляризации миокарда (53 в сравнении с 85 в группе плацебо) вне

Таблица 5. Изменение эхокардиографических показателей через 12 мес лечения в исследовании TOMHS

Показатели	Группы пациентов					
	Ацебутолол	Амлодипин	Хлорталидон	Доксазозин	Эналаприл	Плацебо
МЖП, мм	-0,2	-0,6	-0,6	-0,8	-0,5	-0,3
ТЗСЛЖ, мм	-1,0	-1,0	-0,9	-0,7	-0,7	-0,7
ОЛЖ, мм ³	0,5	-0,3	-1,6	0,3	0,1	-0,2
ИММЛЖ, г/м ²	-5,9	-11,2	-15,6	-9,5	-6,2	-6,9
ИММЛЖ, г/м	-9,5	-15,5	-20,6	-12,9	-10,2	-1,6
ПЖ, %	-3,0	-2,8	-1,7	-3,2	-2,7	-1,6
Число пациентов	103	100	111	113	105	186

Примечание. МЖП – межжелудочковая перегородка, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ОЛЖ – внутренний объем ЛЖ, ПЖ – правый желудочек; ИММЛЖ дан в расчете на площадь поверхности тела и рост.

зависимости от применения β -АБ, нитратов или липидоснижающей терапии. Частота ангинозных приступов уменьшилась с 85 до 60. Кроме того, в исследовании PREVENT в группе амлодипина выявлен регресс атеросклеротического поражения сонных артерий (регрессия интима-медиа-слоя на 0,046 мм, в группе контроля – утолщение на 0,011 мм). Показана хорошая переносимость препарата, что отмечалось ранее другими исследователями [25].

В исследовании CAMELOT 1991 больному с ИБС, ангиографически подтвержденными стенозами в коронарных артериях и ДАД < 100 мм рт. ст. назначали амлодипин в дозе 10 мг/сут, эналаприл по 20 мг/сут или плацебо. За 2 года наблюдения в двух группах антигипертензивной терапии было отмечено достоверное снижение АД (в группе амлодипина на 4,8/2,5 мм рт. ст., эналаприла – на 4,9/2,4 мм рт. ст.). ССО были зарегистрированы в 23,1% случаев в группе плацебо, 16,6% – в группе амлодипина и 20,2% – в группе эналаприла. В группе амлодипина риск ССО (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, необходимость госпитализации из-за стенокардии, смертельный или несмертельный инсульт, заболевания периферических артерий) снизился на 31% ($p=0,003$), а в группе эналаприла на 15%, но эти различия были статистически недостоверны. В группе амлодипина прогрессирования атеросклероза не отмечалось, в группе эналаприла наблюдалась тенденция к его прогрессированию ($p=0,08$), а в группе плацебо – достоверное прогрессирование атеросклероза ($p<0,0001$). Причем при анализе участников из группы амлодипина с исходно повышенным АД замедление прогрессирования атеросклероза было достоверным ($p=0,02$) [8, 24].

Исследование PRAISE было предпринято с целью оценки эффективности и безопасности амлодипина у больных с тяжелой сердечной недостаточностью. Продолжительность исследования составила от 6 до 33 мес (в среднем 13,6 мес). В исследование были включены 1153 больных с тяжелой сердечной недостаточностью и фракцией выброса менее 30%. У 732 из них сердечная недостаточность сочеталась с ИБС и у 421 – с неишемической (некоронарогенной) кардиомиопатией. Все больные были рандомизированы в группы получавших плацебо или амлодипин в начальной дозе 5 мг/сут в течение 2 нед, затем дозу увеличивали (при хорошей переносимости) до 10 мг. При появлении побочных эффектов доза снова могла быть снижена. Сопутствующая терапия соответствовала необходимости в каждом конкретном случае. Основные фатальные и нефатальные события наблюдались у 42% пациентов из группы получавших плацебо и у 39% получавших амлодипин. Смертность составила 38% в группе плацебо и 33% – в группе амлодипина. Однако эти показатели в двух группах достоверно не различались. Риск смерти и общий риск возникновения фатального или нефатального события был ниже в группе амлодипина только среди больных с неишемической дилатационной кардиомиопатией. Число больных, прекративших участие в исследовании, и частота побочных эффектов были сравнимы в этих двух группах, но отеки и ортостатическая гипотония чаще выявлялись в группе амлодипина. Согласно результатам этого исследования амлодипин не увеличивает сердечно-сосудистую смертность у больных с тяжелой сердечной недостаточностью и может увеличить выживаемость больных с неишемической дилатационной кардиомиопатией [8].

Комбинация БРА и дигидропиридинового АК является одной из наиболее рациональных, так как обе группы препаратов действуют как вазодилататоры и обладают синергизмом в отношении снижения АД. При этом механизмы антигипертензивного действия БРА и АК кардинально отличаются, что определяет потенцирование действия данных классов препаратов при их совместном применении. Кроме того, совместное применение БРА и АК позволяет «нейтрализовать» контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность препаратов, и

уменьшить побочное влияние каждого из составляющих комбинированного препарата [7].

Перспективным является появление фиксированной комбинации БРА нового поколения – телмисартана и дигидропиридинового АК третьего поколения – амлодипина.

Одним из масштабных исследований по изучению антигипертензивного действия комбинации телмисартана с амлодипином можно считать двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах 4x4. В исследование были включены более 1460 пациентов с АГ 1 и 2-й степени, которые получали терапию телмисартаном в дозе 0, 20, 40, 80 мг в комбинации с амлодипином в дозе 0; 2,5; 5; 10 мг. Наибольшее снижение АД (-26,4/-20,1 мм рт. ст.) наблюдалось в группе пациентов, получавших комбинацию телмисартана в дозе 80 мг с амлодипином в дозе 10 мг, через 8 нед лечения целевые значения АД достигли 76,5% пациентов этой группы. Частота возникновения побочных эффектов была достоверно ниже при использовании комбинации препаратов телмисартана 80 мг с амлодипином 10 мг – 9,5%, чем при назначении монотерапии амлодипином – 17% ($p<0,05$).

Субанализ исследования обнаружил достоверное и значимое снижение ДАД у пациентов с плохо контролируемой АГ. Через 2 нед лечения целевых значений ДАД достигли 85% пациентов при приеме комбинации телмисартана 80 мг с амлодипином 10 мг, данный эффект сохранялся на протяжении всего периода лечения [7].

В исследовании TEAMSTA показано, что комбинация телмисартана 80 мг и амлодипина 10 мг обеспечивает достижение снижения АД (САД < 140 мм рт. ст. или снижение на 10 мм рт. ст. и более) до 99,7% пациентов, в том числе у пациентов высокого риска. Уже через 1–2 нед после начала терапии данная комбинация позволяла снизить уровень САД и ДАД. На фоне комбинированной терапии 82,7% пациентов достигли целевых значений АД. Целевые цифры АД достигли 50,4% пациентов в группе комбинированной терапии, 35,6% пациентов при приеме телмисартана и 24,1% пациентов в группе амлодипина ($p<0,05$) [18–21].

БРА и АК относятся к «метаболически нейтральным» антигипертензивным препаратам, что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенным липидным и углеводным обменом, в том числе для пациентов с метаболическим синдромом. При изучении эффективности комбинированной терапии телмисартана 80 мг с амлодипином 10 мг было отмечено, что у пациентов АГ с СД типа 2 достижение АД меньше 140/90 мм рт. ст. наблюдалось в 87% случаев, что было достоверно больше при сравнении с аналогичными показателями в группе пациентов без СД – 74,3% ($p<0,05$). Степень снижения АД в группе пациентов с СД типа 2 составила 29,1/20,2 мм рт. ст., что было значительно больше при сравнении с пациентами без СД – 25,1/19,4 мм рт. ст. ($p<0,05$). Кроме того, в группе пациентов с СД типа 2 при приеме комбинации телмисартана с амлодипином отмечался дозозависимый эффект уменьшения МАУ.

Высокий антигипертензивный эффект комбинации телмисартана 80 мг и амлодипина 10 мг наблюдался и у пациентов с ожирением. Достижение целевых значений АД отмечалось у 81,7% пациентов с ожирением и не имело достоверных отличий при сравнении с пациентами с нормальной массой тела – 83,1%.

Таким образом, фиксированная комбинация телмисартана с амлодипином представляет собой эффективный антигипертензивный препарат, достоинством которого является его метаболическая нейтральность [3, 7, 18, 19, 21, 27, 30].

Способ применения и побочные эффекты

Твинста® принимают 1 раз в сутки в связи с длительным $T_{1/2}$ и продолжительным адекватным контролем АД. При АГ обычная начальная доза препарата составляет 40/5 мг/сут. У большинства пациентов не требуется увеличение дозы, однако максимальная доза составляет 80/10 мг/сут. Не следует увеличивать дозу препарата в

течение первых 2 нед применения при недостаточном контроле уровня АД, так как максимальный эффект препарата развивается позднее [35].

Применение телмисартана с амлодипином позволяет снизить частоту побочного действия препаратов [7]. Как известно, отечность голеней является частым дозозависимым побочным эффектом применения дигидропиридинового АК – амлодипина. В основе развития этого побочного эффекта лежит артериолярная дилатация, приводящая к повышению внутрикапиллярного давления и усилению экссудации жидкости из капилляров в интерстициальное пространство. При этом не происходит повышения объема циркулирующей плазмы и задержки натрия, поскольку амлодипин обладает собственным натрийуретическим действием. Телмисартан вызывает вазодилатацию посткапиллярных венул и снижает повышенное гидростатическое давление в капиллярах, таким образом препятствует развитию отеков голеней [15].

В исследовании, опубликованном в журнале *Clinical Hypertension* в 2009 г., показано, что комбинация телмисартана и амлодипина характеризуется высокой переносимостью и безопасностью, аналогичной таковой у плацебо.

В исследованиях отмечена хорошая переносимость данной комбинации, причем процент побочных реакций при его использовании был ниже, чем аналогичный показатель в контрольной группе [18, 19, 21].

Заключение

Твинста® – современный комбинированный АГП, который обеспечивает не только эффективный контроль АД, но и за счет доказанного протективного эффекта в отношении всех органов-мишеней улучшает прогноз жизни пациентов с АГ.

В клинических исследованиях показано, что каждый из компонентов препарата Твинста® (телмисартан и амлодипин) обеспечивает дополнительные преимущества при лечении пациентов с метаболическим синдромом (улучшает параметры углеводного и липидного обмена), пациентов с нарушением функции почек (вызывает регрессию протеинурии), а также пациентов с ГЛЖ (вызывает ее регрессию).

Таким образом, препарат Твинста® является представителем современных комбинированных АГП, имеет благоприятный профиль эффективности и безопасности, доказанный в крупных клинических исследованиях.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5–26.
2. Амосова Е.Н. Блокада рецепторов ангиотензина – новое направление в лечении артериальной гипертензии. *Укр. кардиол. журн.* 1999; 4: 87–91.
3. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Щикота А.М. и др. Особенности комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии. *Рус. мед. журн.* 2011; 19 (26): 1630–9.
4. Кобалава Ж.Д. Место комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии. *Клиническая фармакология и терапия* 2001; 10 (3).
5. Лукина Ю.В. Препарат амлодипина – новый старый знакомый. *Русский медицинский журнал* 2011; 5: 343–347.
6. Чазова И.Е. Новые Европейские рекомендации по ведению пациентов с артериальной гипертензией: место сартанов. *Системные гипертензии* 2008; 2: 4–7.
7. Чазова И.Е., Картов Ю.А., Остроумова О.Д. Заседание совета экспертов «Новое в комбинированной терапии артериальной гипертензии». *Системные гипертензии* 2012; 3: 66–8.
8. Яльмов А.А., Шехян Г.Г., Щикота А.М. и др. Антагонисты кальция в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Участковый терапевт.* 2012; 5: 7.
9. Alizade IG, Karayeva NT. The effects of amlodipine on cerebral circulatory values in patients with essential hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2001; 1 (1): 14–6.
10. 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.

11. Battersbill AJ, Scott IJ. Telmisartan: preparation application in treatment of arterial hypertension. *Drugs* 2006; 66 (1): 51–83.
12. Detry JM. Amlodipine and the total ischemic burden: Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) trial. *Methodology, safety and toleration.* *Cardiology* 1994; 85 (Suppl. 2): 24–30.
13. Elmer PJ, Grimm KJr, Laing B et al. Lifestyle intervention: results of the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Prev Med* 1995; 24 (4): 378–88.
14. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 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* 2007; 25: 1105–87.
16. Mancia G, Parati G, Bilo G et al. Ambulatory Blood Pressure Values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension* 2012; 60: 1400–6.
17. Muller JE. Circadian variation and triggering of acute coronary events. *Amer. Heart J.* 1999; 137: 1–8.
18. Neldam S, Edwards C, Jones R. Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 2145–53.
19. Neldam S, Edwards C, Lang M, Jones R for The TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Investigators. Long-Term Tolerability and Efficacy of Single-Pill Combinations of Telmisartan 40–80 mg Plus Amlodipine 5 or 10 mg in Patients Whose Blood Pressure Was Not Initially Controlled by Amlodipine 5–10 mg: Open-Label, Long-Term Follow-Ups of the TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Studies. *Current Ther Res, Clin Exp* 2012; 73 (1/2): 65–84.
20. Neutel JM, Klein C, Meinicke TW. Long-term efficacy and tolerability of telmisartan as monotherapy and in combination with other antihypertensive medications. *Blood Press* 2002; 11: 302–9.
21. Neutel J, Mancia G, Black H et al. Single-Pill Combination of Telmisartan/Amlodipine in Patients With Severe Hypertension: Results From the TEAMSTA Severe HTN Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14 (4): 206–15 (ERRATUM *J Clin Hypertens* doi: 10.1111/jch.12025).
22. Neutel JM, Smith DH. Dose response and antihypertensive efficacy of the AT1 receptor antagonist telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv. Ther.* 1998; 15: 206–217.
23. Nicholls MG, Charles CJ, Crozier IG et al. Blockade of the renin-angiotensin system. *J Hypertension* 1994; 10 (Suppl): 95–103.
24. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–25.
25. Pitt B et al. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *PREVENT investigators.* *Circulation* 2000; 102 (13): 1503–10.
26. Ragot S, Ezzaber A, Meunier A. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVEREST study. *J Hum Hypertension* 2002; 16: 865–73.
27. Rippin J, Bain SC, Barnett AH. Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. *J Diabetes Complications* 2002; 16 (3): 195–200.
28. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012; 30: 1277–88.
29. Schmerbach K, Unger T. Pharmacoeconomics and quality of life analysis of telmisartan in hypertension treatment. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcome Research* 2007; 7(5): 435–444.
30. Sharma AM, Bakris G, Neutel JM et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine versus amlodipine monotherapy in diabetic hypertensive patients: an 8-week randomized, parallel-group, double-blind trial. *Clin Ther* 2012; 34: 537–51.
31. Smith DH, Matzek KM, Kempthorne-Rawson J. Dose response and safety of telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacology* 2000; 40: 1380–90.
32. Smith DH. Treatment of hypertension with an angiotensin II-receptor antagonist compared with an angiotensin-converting enzyme inhibitor: a review of clinical studies of telmisartan and enalapril. *Clin Ther* 2002; 24: 1484–501.
33. Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.
34. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit Med J* 1998; 317: 703–13.
35. Инструкция по медицинскому применению препарата Твинста®.
36. Инструкция по медицинскому применению препарата Микардис®.

Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента

Д.И.Трухан¹, Л.В.Тарасова²

¹ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России;

²ФГБОУ ВПО Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова

Резюме

Актуальной проблемой для кардиолога и врача первого контакта (терапевта и врача общей практики) является оптимизация терапевтического и профилактического аспектов лекарственной терапии у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. В статье рассмотрен вопрос выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с позиций рациональной фармакотерапии и доказательной медицины.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, оптимизация лечения, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл, Престариум® А.

Optimization of drug therapy of coronary heart disease and arterial hypertension: choice angiotensin-converting enzyme inhibitors
D.I.Trukhan, L.V.Tarasova

Summary

Important problem for the cardiologist and the first contact a doctor (therapist and general practitioner) is to optimize the therapeutic and preventive aspects of drug therapy in patients with coronary heart disease and arterial hypertension. The article considers the question of choice of ACE inhibitor from the standpoint of rational pharmacotherapy and evidence-based medicine.

Key words: hypertension, coronary heart disease, treatment optimization, angiotensin-converting enzyme inhibitors, perindopril, Prestarium® A.

Сведения об авторах

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМА
Тарасова Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВПО ЧувГУ им. И.Н.Ульянова

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых, являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран.

В Российской Федерации в 2013 г., по данным Росстата, опубликованным в марте 2014 г., смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (более 0,5 млн человек). В данной категории лидируют ишемическая болезнь сердца – ИБС (29%) и цереброваскулярные заболевания (17%).

Основные факторы столь впечатляющей статистики смертности от сердечно-сосудистых проблем – артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз. Только 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносится с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сосуды и сердце, по идее, должны быть неизношенными и крепкими.

Несмотря на усилия ученых, врачей и органов управления здравоохранением, АГ в РФ остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», распространенность АГ в динамике даже несколько увеличилась – с 39,5 до 40,8% [1, 2].

АГ является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ является одним из основных факторов риска (ФР) развития ССЗ и их осложнений, а с другой – самостоятельным заболеванием.

Прямая зависимость между АГ и риском развития ИБС, инсульта и сердечной недостаточности (СН) была продемонстрирована еще во Фремингемском исследовании (Framingham Heart Study) [3].

Частое сочетание АГ и ИБС (более 80%) наглядно демонстрируют данные крупного международного проспективного регистра REACH (Reduction of Atherothrom-

bosis for Continued Health), составленного на основании данных о 67 888 больных с хроническим атеросклерозом различной локализации, собранных в 44 странах мира, включая РФ [4]. При этом отмечается недостаточный контроль уровня артериального давления (АД) у больных АГ и с ИБС. Уровень АД выше 140/90 мм рт. ст. зафиксирован у 40–65% пациентов в разных регионах мира, при этом наибольший процент отмечался в странах Восточной Европы, в том числе в РФ.

Актуальной проблемой для кардиолога и врача первого контакта (терапевта и врача общей практики) является оптимизация терапевтического и профилактического аспектов лекарственной терапии у пациентов с сочетанием ИБС и АГ.

Первоочередной задачей фармакотерапии больных с сочетанием ИБС и АГ является снижение общего риска ССЗ и смертности за счет одновременного воздействия на ФР (в том числе и АГ) и непосредственного воздействия на ИБС с целью предупреждения развития жизнеугрожающих осложнений и защиты органов-мишеней.

Стабильная стенокардия напряжения является самой распространенной формой ИБС, которая встречается в зависимости от возраста и пола у 1–4% населения [5]. Лекарственным препаратам, улучшающим прогноз у больных со стенокардией (рекомендации I класса уровня А), относятся: ацетилсалициловая кислота в низких дозах у всех больных при отсутствии противопоказаний (активное желудочно-кишечное кровотечение, аллергия на ацетилсалициловую кислоту или ее непереносимость); статины у всех больных, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) при наличии АГ, СН, сахарного диабета (СД) [5, 6].

ИАПФ применяются в клинической практике с 1975 г. и являются одной из наиболее часто используемых групп лекарственных средств для лечения и профилактики ССЗ. Это обусловлено высокой эффективностью и безопасностью ИАПФ, доказанных результатами многочисленных многоцентровых клинических исследований.

В патогенезе ССЗ важную роль играет активация двух нейрогуморальных систем организма: ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпато-адреналовой (САС). Процесс активации запускается действием ряда неблагоприятных факторов, к которым относятся снижение сердечного выброса, ишемия жизненно важного органа, потеря натрия и воды, значимое изменение рН и др. В ответ происходит образование биологически активного вещества – ангиотензина II (АТ II), являющегося мощным вазоконстриктором, стимулирующим выброс альдостерона, а также повышающим активность САС посредством выброса норадреналина, активирующим РААС, что стимулирует синтез ренина. В результате повышения активности этих систем происходит сужение сосудов, увеличение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, что позволяет поддерживать функцию кровообращения на оптимальном уровне и сохранять гомеостаз организма. В норме активация прессорных систем организма (РААС и САС) противодействует депрессорной (калликреин-кининовой) системе, вызывающей системную вазодилатацию (ключевое звено – брадикинин). При длительном действии различных патологических факторов нарушается нормальная регуляция и начинают преобладать эффекты прессорных систем.

ИАПФ тормозят эффекты прессорных систем, одновременно активируя депрессорную систему. Основные эффекты ИАПФ обусловлены блокадой АПФ, что приводит к устранению вазопрессорного, антидиуретического и антинатрийуретического действия АТ II, усилению сосудорасширяющего, диуретического и натрийуретического действия брадикинина и других эндогенных вазодилаторов (простагландинов E_2 и J_2 , натрийуретического пептида, эндотелиального фактора релаксации), а также к опосредованной блокаде активности САС путем торможения синтеза норадреналина.

К сердечно-сосудистым эффектам ИАПФ относятся: системная артериальная вазодилатация без развития рефлекторной тахикардии (уменьшение постнагрузки на левый желудочек); венозная вазодилатация (увеличение емкости венозной системы, уменьшение преднагрузки); предотвращение дилатации желудочков; регресс гипертрофии желудочков, стенки артерий и артериол; коронарная вазодилатация; подавление реперфузионных желудочковых аритмий; потенцирование вазодилатирующего действия нитратов и предотвращение развития толерантности к ним; уменьшение задержки натрия и воды, увеличение содержания калия. Кардиопротективное действие ИАПФ в первую очередь обусловлено предотвращением дилатации желудочков; обратным развитием гипертрофии желудочков; и подавлением реперфузионных желудочковых аритмий.

Локальные гормональные системы (в том числе и РААС) в разных органах и тканях организма были выявлены в середине 1980-х годов. Активация тканевых РААС происходит параллельно плазменной (циркулирующей) системе, но их действие отличается. Плазменная РААС активируется быстрее, но вызываемые эффекты при этом непродолжительные. Напротив, активность тканевых РААС нарастает постепенно, но сохраняется дольше. До 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани и всего 10% – на плазму. Соответственно, АТ II может образовываться в результате деятельности тканевых и плазменной РААС [7]. За развитие органных поражений ответственно тканевое звено РААС. Степень аффинности разных ИАПФ к тканевому и плазменному АПФ различна. Следовательно, преимущества имеют ИАПФ, обладающие высоким сродством к обоим АПФ, особенно к тканевому, в первую очередь это относится к периндоприлу [8].

Известно, что активация РААС тесно связана с процессами прогрессирования атеросклероза. Так, повышение АТ II ускоряет атерогенез за счет повышения захвата и окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) макрофагами и эндотелиальными клетками, развития со-

судистого воспаления с активацией провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, макрофагов и моноцитов, стимуляции тромбообразования и пр.

Совокупные данные экспериментальных и клинических исследований позволяют считать, что способность ИАПФ предупреждать тяжелые сердечно-сосудистые осложнения (ССО) обусловлена их тканевыми эффектами, ведущими к восстановлению структуры и функции эндотелия артериальной стенки, что приводит к антиатеросклеротическому эффекту [9–11].

В связи с этим подавление активности локального АПФ, торможение развития эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического процесса с помощью лекарственных средств, блокирующих активность РААС, уменьшающих продукцию АТ II и разрушение брадикинина, является патогенетически обоснованным подходом у больных с ИБС.

Метаанализ многоцентровых исследований по оценке действия ИАПФ и БРА у пациентов с ИБС показал снижение сердечно-сосудистой смертности и риска ИМ при использовании ИАПФ, что не было подтверждено для БРА [12–14].

Антиишемический эффект ИАПФ может быть объяснен как прямой коронародилатацией за счет повышения концентрации вазодилаторов (брадикинин, эндотелиальный фактор релаксации и др.) и уменьшения концентрации вазоконстрикторов (АТ II, катехоламины и др.) в стенке коронарных артерий, способствующей увеличению доставки кислорода и метаболитов к миокарду, так и системной вазодилатацией (без развития рефлекторной тахикардии), приводящей к снижению пред- и постнагрузки и снижению потребности миокарда в кислороде и метаболитах.

Задачей собственно антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, в том числе и в сочетании с ИБС, является достижение и стабильное поддержание АД на целевом уровне. В международных и российских рекомендациях по АГ [15, 16] отмечается, что все основные классы антигипертензивных препаратов (ИАПФ, БРА, диуретики, антагонисты кальция – АК, β -адреноблокаторы – β -АБ) одинаково снижают АД. У каждого препарата есть доказанные эффекты и свои противопоказания в определенных клинических ситуациях.

Антигипертензивный препарат в соответствии с современными представлениями помимо эффективного снижения АД с достижением его целевых значений должен отвечать нескольким основным требованиям. В первую очередь он должен обеспечивать оптимальную органопroteкцию, обусловленную не только снижением АД, но и дополнительными свойствами препарата. Другим важным условием рационального выбора антигипертензивного препарата является его способность минимизировать риск ССО, которые являются причиной ранней инвалидизации и сохраняющихся высоких показателей смертности от ССЗ.

У больных с ИБС для коррекции АД препаратами выбора могут быть β -АБ, АК и ИАПФ. Однако у ряда больных с ИБС возможность применения препаратов 2 первых групп ограничена. Согласно современным рекомендациям ИАПФ можно назначать всем больным АГ и с ИБС со стабильной стенокардией независимо от состояния инотропной функции миокарда, в том числе пациентам, перенесшим инфаркт миокарда (ИМ), с дисфункцией левого желудочка и хронической СН.

Максимального результата от лечения ИАПФ следует ожидать в тех клинических ситуациях, при которых они доказали возможность предупреждать развитие основных ССО (ИМ, СН, инсульт, смерть). К подобным ситуациям относятся АГ, стабильная ИБС, острый и перенесенный ИМ, СН.

Значительное разнообразие представителей класса ИАПФ, наличие у них класс-специфических и собственных (дополнительных) эффектов нередко может затруднить выбор конкретного препарата. В этих ситуациях решение об использовании того или иного лекарственного средства для базисной терапии ССЗ должно приниматься

в соответствии с принципами рациональной фармакотерапии [17, 18] и имеющейся доказательной базой применения препарата, которая основывается на данных рандомизированных контролируемых исследований, их метаанализов, результатах обсервационных и других исследований высокого научного качества.

Целый ряд крупных исследований позволяет рассматривать в качестве препарата первого выбора периндоприл, обладающий большой доказательной базой, свидетельствующей о его положительном влиянии на все этапы сердечно-сосудистого континуума и улучшении прогноза у больных с сердечно-сосудистой патологией [19–23].

Периндоприл является эффективным препаратом для лечения АГ любой степени тяжести: мягкой, умеренной и тяжелой. На фоне его применения отмечается снижение как систолического АД, так и диастолического АД в положении лежа и стоя. Снижение АД достигается достаточно быстро. У больных с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца. При этом эффекта привыкания не наблюдается. Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены. Антигипертензивная эффективность периндоприла доказана в многоцентровых международных и российских исследованиях с участием сотен тысяч пациентов.

Периндоприл позволяет эффективно контролировать АД независимо от предшествующей терапии – и при впервые выявленной АГ, и при АГ, не контролируемой АК, диуретиками и β -АБ. Были показаны возможности дополнительного снижения систолического и диастолического АД при переводе на периндоприл больных, ранее принимавших другие ИАПФ с недостаточным антигипертензивным эффектом [24].

Положительное влияние периндоприла на вероятность возникновения ССО имеет большую доказательную базу. Одним из крупнейших в этом плане является многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EUROPA – самый большой и длительный проект у больных со стабильной ИБС с низким риском ССО, которое подтверждает эффективность периндоприла в предупреждении неблагоприятных исходов заболевания [19].

В ходе исследования продолжительностью 4 года изучался эффект периндоприла у пациентов со стабильной ИБС. В клиническом исследовании приняли участие 12 218 пациентов старше 18 лет: 6110 пациентов принимали периндоприл третбутиламин по 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и 6108 пациентов – плацебо. Основными критериями оценки были сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ и/или остановка сердца с последующей успешной реанимацией.

Для участия в исследовании были отобраны пациенты с ИБС с установленным ИМ как минимум за 3 мес до скрининга, прошедшие коронарную реваскуляризацию как минимум за 6 мес до скрининга, ангиографически выявленным стенозом (как минимум 70% сужения одной или более основных коронарных артерий) или позитивным стресс-тестом при наличии в анамнезе болей в груди. Препарат назначался в дополнение к стандартной терапии, применяемой при гиперлипидемии, АГ и СД.

Большинство пациентов принимали антиагреганты, гиполипидемические средства и β -АБ. К концу исследования соотношение числа пациентов, принимавших перечисленные группы препаратов, составило 91, 69 и 63% соответственно. Через 4,2 года результатом терапии периндоприлом третбутиламином в дозе 8 мг 1 раз в сутки было значительное уменьшение относительного риска на 20% (95% доверительный интервал) развития предварительно определенных осложнений: у 488 (8%) пациентов из группы, принимавшей периндоприл третбутиламин, и у 603 (9,9%) пациентов из группы плацебо ($p=0,0003$). Результат при этом не зависел от пола, возраста, АД и наличия ИМ в анамнезе.

Постфактум-анализ исследования EUROPA показал, что больные со стабильной ИБС без клинических проявле-

ний СН, получавшие терапию периндоприлом в сочетании с АК, имели лучший отдаленный прогноз (снижение риска развития осложненных заболеваний) по сравнению с лицами, не получавшими такое лечение [25].

Результаты исследования EUROPA послужили основанием для включения периндоприла в Европейские и Национальные рекомендации по лечению ИБС и стабильной стенокардии.

Эти результаты нельзя автоматически экстраполировать на другие препараты из группы ИАПФ, поскольку эналаприл (исследование CAMELOT), квинаприл (исследование QUIET) и трандолаприл (исследование PEACE) не продемонстрировали достоверного положительного влияния на риск развития осложнений и прогноз у больных со стабильной стенокардией.

Логичным развитием идей исследования EUROPA стало российское исследование ПРЕМЬЕРА [26, 27]. Лучший контроль АД на фоне терапии периндоприлом сопровождался достоверным уменьшением частоты ишемических изменений на электрокардиограмме, количества приступов стенокардии в неделю и снижением необходимости в приеме нитратов. В российском исследовании ПАГОДА при назначении периндоприла выявлено достоверное улучшение переносимости физических нагрузок [28].

В метаанализе основных и наиболее значимых трех клинических исследований периндоприла, в который вошли 29 493 пациента с разной степенью сердечно-сосудистого риска со стабильной стенокардией напряжения (EUROPA), с инсультом в анамнезе (PROGRESS) и СД (ADVANCE). В метаанализе суммированы эффекты периндоприла, в том числе в комбинации с индапамидом, на общую и сердечно-сосудистую смертность. Было показано достоверное снижение относительного риска развития инсульта на 18%, нефатального ИМ – на 20%, улучшение глобального прогноза пациента (снижение относительного риска развития сердечно-сосудистой смертности на 15% и общей смертности на 11%) [29].

Способность периндоприла замедлять процессы прогрессирования атеросклероза и уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции доказана в ряде клинических исследований [9, 30–34], в частности в сателлитных исследованиях PERSPECTIVE, PERFECT, PERTINENT в рамках исследования EUROPA. Так, в исследовании PERTINENT доказано влияние периндоприла на уровень ряда воспалительных маркеров (фибриноген, С-реактивный белок, D-димер, фактор Виллебранда, хромогранин и эндотелиальная NO-синтаза), в исследовании PERSPECTIVE – уменьшение прогрессирования коронарного атеросклероза, в исследовании PERFECT был отмечен достоверный природ эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии по результатам ультразвукового исследования высокого разрешения [9, 34].

В целом ряде исследований отмечено положительное влияние периндоприла на липидный профиль. В исследовании ПРАВИЛО у пациентов с АГ было отмечено достоверное снижение общего холестерина (ОХС) на 15%, ЛПНП – на 16,3% и повышение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – на 9,5% [35]. У пациентов с ожирением и АГ полугодовая терапия периндоприлом достоверно снижает ОХС, ЛПНП и триглицериды соответственно на 8,8, 12,5 и 15,2% и повышает ЛПВП на 22,2% [36]. Схожие результаты были получены в российском исследовании ПРЕМИЯ [37].

Таким образом, из группы ИАПФ препаратом выбора для лечения пациентов с ИБС и АГ является периндоприл. На заключительном этапе выбора лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии [17] является выбор конкретного препарата. На сегодняшний день таким препаратом является Престариум® А («Лаборатории Сервье», Франция).

В первых исследованиях периндоприл применяли в виде соли третбутиламина со специальными условиями и сроком хранения не более 2 лет. В настоящее время в

практической деятельности и многочисленных исследованиях используется новая улучшенная форма периндоприла – соль периндоприла аргинина. Обе соли периндоприла обладают одинаковой биодоступностью и полной биоэквивалентностью [37–39]. В сравнительных исследованиях показаны терапевтическая эквивалентность обеих солей периндоприла [40] или большая эффективность аргининовой соли периндоприла [41]. Кроме этого, перевод пациентов на прием Престариума А был экономическим выгодным [42]. Поэтому все данные, накопленные доказательной медициной в отношении периндоприла при лечении АГ, профилактике сердечно-сосудистых катастроф при ИБС, снижении риска сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ, распространяются и на новую форму периндоприла. Стабильность аргининовой соли периндоприла оказалась существенно выше, что позволило увеличить срок хранения препарата на 50% – до 3 лет, независимо от температуры. Исследования последних лет свидетельствуют о высокой эффективности препарата Престариум® А для лечения и профилактики ССЗ [43–50].

Немаловажным фактором в пользу применения препарата Престариум® А у пациентов с ССЗ является его совместимость с основными группами лекарственных препаратов, применяемых в кардиологической практике, синергизм действия и потенцирование полезных фармакологических эффектов [11, 19, 20, 22, 23, 27, 35, 40, 48].

Заключение

Применение препарата Престариум® А в комплексной терапии позволяет кардиологу и врачу первого контакта оптимизировать терапевтический и профилактический аспекты лекарственной терапии у пациентов с сочетанием ИБС и АГ. Обоснованность выбора Престариума А у больных с ИБС и АГ и его преимущества перед другими ИАПФ определяются дополнительными свойствами, которые заключаются в стойком контроле АД в течение 24 ч, предупреждении ремоделирования сердца, улучшении коронарного и миокардиального резервов сердца, выраженной ангиопротекции и восстановлении нарушенной функции эндотелия, замедлении процессов атерогенеза и в итоге в снижении суммарного риска развития ССО.

Литература

1. 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: 45–50.
2. Шальнова С, Кукушкин С, Маношкина Е, Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач.* 2009; 12: 39–42.
3. Kannel WB, Dawler TR, MacGee DL. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study. *Circulation* 1985; 61: 1179–82.
4. The REACH registry Investigators. *JAMA* 2006; 295: 180–9.
5. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Europ Heart J* 2013; 34: 2949–3003; <http://doi:10.1093/eurheartj/ehb296>
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7 (6). Прил. 4. URL: http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii
7. Kropf M, Danser AHJ. Circulating versus tissue angiotensin system: on the origin of (pro)renin. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 112–8.
8. Chiu C, Remuzzi G, Ruggenenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection in nondiabetic patients: the data of the meta analyses. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (1): 58–63.
9. Cecconi C, Fox KM, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction: results of a substudy of the EUROPA study PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 237–46.
10. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3: 15–29.
11. Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodelling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) study. *Arch Inter Med* 2006; 166: 659–66.

12. Baker WL, Coleman CI, Kluger J et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 2009; 151: 861–71.
13. Dagenais GR, Pogue J, Fox KM et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368: 581–8.
14. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
15. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр), 2010. Системные гипертензии. 2010; 3: 6–26.
16. Рекомендации Европейского Общества по АГ (2013 г.). URL: <http://gipertoniki.ru/recommendation-european-society>
17. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии. М., 2009.
18. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справ. поликлин. врача. 2013; 5: 21–6.
19. Fox KM. The EUROpean trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. 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.
20. Patel ADVANCE Collaborative Group. Effect 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.
21. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
22. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.
23. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358 (9287): 1033–41.
24. Guo W, Turlapaty P, Shen Y et al. Clinical experience with perindopril in patients nonresponsive to previous antihypertensive therapy: a large US community trial. *Am J Ther* 2004; 11: 199–205.
25. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J* 2010; 159: 795–802.
26. Карпов ЮА, Шальнова СА, Деев АД. (от имени участников программы ПРЕМЬЕРА). Престариум у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы. *Кардиология*. 2006; 6: 32–8.
27. Шальнова СА, Деев АД, Карпов ЮА. (от имени участников программы ПРЕМЬЕРА). Артериальная гипертензия и ИБС в амбулаторной практике врача-кардиолога. *Кардиоваск. тер. и профилактика*. 2006; 5 (2): 73–80.
28. ПАГОДА (Периндоприл в лечении Артериальной Гипертензии, Осложненной Диастолической сердечной недостаточностью). URL: <http://medic.ossn.ru/activity/research/complete/1161>
29. Brugs J, Voersma E, Deckers JW et al. The treatment effect of perindopril is consistent in all patients with vascular disease: a combined analysis of three perindopril trials. *Circulation* 2008; 118: 1138.
30. Gbadioni L, Magagna A, Versari D et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003; 41: 1281–6.
31. Bertbet K, Neal BC, Cbalmers JP et al. Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study Collaborative Group. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS Trial. *Blood Press* 2004; 13: 7–13.
32. Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ et al. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group. Long-term renoprotection by perindopril or nifedipine in non-hypertensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabet Med* 2004; 21: 1192–9.
33. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B et al. ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366.
34. Rodriguez-Granillo GA. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression [from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTtherosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation (PERSPECTIVE) Study]. *Am J Cardiol* 2007; 100: 159–63.
35. Недогода С.В., Морозова Т.Е. Возможности коррекции нарушений липидного обмена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в условиях реальной клинической практики. *Cons. Med.* 2012; 1: 23–6.
36. Недогода С.В. Эффективность периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Кардиология*. 2011; 11: 27–38.
37. Мычка В.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Улучшенная форма периндоприла – Престариум А – в лечении больных артериальной гипертензией в различных клинических ситуациях (ПРЕМИЯ). *Системные гипертензии*. 2009; 4: 50–2.
38. Telejko E. Perindopril-arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 953–60.
39. Гиляревский С.Р. Престариум А – новая форма периндоприла: взгляд клинического фармаколога. *Клин. фармакология и терапия*. 2008; 5: 72–7.
40. Кобалава Ж.Д., Виллевадьде С.В., Искова Х.В. Эффективность структурированных образовательных программ и рационального применения ингибитора АПФ Престариума в отношении повышения приверженности и мотивации антигипертензивной терапии. *Результаты исследования ПРИЗМА. Клин. фармакология и терапия*. 2011; 4: 15–21.
41. Заславская Р.М., Сергеев С.В., Лукашев А.М. и др. Эффективность традиционной терапии и хронотерапии Престариумом у пожилых больных с полиморбидным синдромом. *Клин. медицина*. 2010; 2: 71–2.
42. Поветкин С.В. Сравнительные фармакодинамический и фармакоэкономический аспекты применения Престариума и Престариума А у больных с гипертензией. *Клин. фармакология и терапия*. 2011; 3: 80–1.
43. Морозова Т.Е., Вартанова О.А., Михайлова Н.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции, коронарного и миокардиального резервов у больных ишемической болезнью сердца ингибитором ангиотензинпревращающего фермента Периндоприлом. *Фарматека*. 2008; 20: 107–13.
44. Карпов ЮА. Периндоприл: клиническая эффективность у всех больных с сосудистым заболеванием или высоким его риском через вазопroteкцию. *Cons. Med.* 2009; 1: 51–6.
45. Недогода С.В. Престариум А в лечении артериальной гипертензии и пациентов высокого риска: почему ему отдается предпочтение? *Cons. Med.* 2010; 1: 45–9.
46. Карпов ЮА. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента как основная терапия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Cons. Med.* 2010; 10: 62–6.
47. Морозова Т.Е. Современные подходы к терапии пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. *Cons. Med.* 2011; 10: 50–4.
48. Мишина И.Е., Довгалюк Ю.В., Мазанко О.Е. и др. Эффективность периндоприла в комплексной контролируемой амбулаторной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром. *Cons. Med.* 2012; 10: 45–7.
49. Соляник Е., Бородина И., Гущина Ж. и др. Обоснование выбора гипотензивной терапии: результаты регионального исследования ПРЕСТИЖ. *Врач*. 2012; 9: 50–3.
50. Недогода С.В., Лежнев А.А., Чумачек Е.В. и др. Сравнительная эффективность Периндоприла А и лозартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 1: 63–9.

*

Опыт лечения артериальной гипертонии в амбулаторных условиях: клинический случай

А.Н.Агафонов¹, Н.Ю.Хозяинова², О.В.Петрущенко¹

¹ОГБУЗ Поликлиника №4, Смоленск

²ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме

Представлен клинический случай лечения артериальной гипертонии II стадии, 2-й степени, риска 3 (высокого) у пациентки 54 лет в амбулаторных условиях. Для антигипертензивной терапии была выбрана фиксированная комбинация хинаприл 20 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг (Аккузид) 1 раз в сутки. Назначенная терапия позволила добиться решения нескольких актуальных задач: достичь целевого артериального давления (АД) в течение всего 2 нед; поддерживать АД на целевом уровне на протяжении всего периода наблюдения (24 нед); добиться регресса гипертрофии миокарда левого желудочка. Эффективность назначенной терапии послужила основной причиной высокой compliance пациентки лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертония, комбинированная терапия, хинаприл, гидрохлоротиазид.

Experience of treating hypertension in an outpatient setting: a clinical case

AN Agafonov, NYu. Khozyainova, OV Petruschenkova

Summary

Presents a case of treating hypertension stage II, 2nd degree, risk 3 (high) in a patient of 54 years on an outpatient basis. For antihypertensive therapy was chosen fixed combination of quinapril 20 mg + hydrochlorothiazide 12.5 mg (Akkuzid) 1 times a day. Assigned therapy has several solutions to achieve the urgent tasks: to reach target blood pressure (BP) during the entire two weeks, to maintain the target blood pressure level throughout the observation period (24 weeks) to achieve regression of left ventricular hypertrophy. Effectiveness of prescribed therapy served as the main reason for high patient compliance of treatment.

Key words: hypertension, combination therapy, quinapril, hydrochlorothiazide.

Сведения об авторе

Агафонов Андрей Николаевич – врач-терапевт участковый ОГБУЗ Поликлиника №4

Хозяинова Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, проф. ГБОУ ВПО СГМА

Петрущенко Оксана Викторовна – врач ультразвуковой диагностики ОГБУЗ Поликлиника №4

Нами будет рассмотрен клинический случай лечения АГ у пациентки С. препаратом Аккузид в амбулаторных условиях.

1. При обращении за медицинской помощью пациентка предъявляла жалобы на шум в голове, головные боли, мелькание «мушек» перед глазами, неприятные

ощущения в области сердца, слабость, снижение работоспособности.

2. Некорректируемые факторы риска у пациентки: возраст 54 года, пребывание в постменопаузальном периоде, генетическая предрасположенность – мать страдала АГ примерно с 50 лет. Из корректируемых факторов рис-

Рис. 1. ЭКГ пациентки С. в начале исследования.

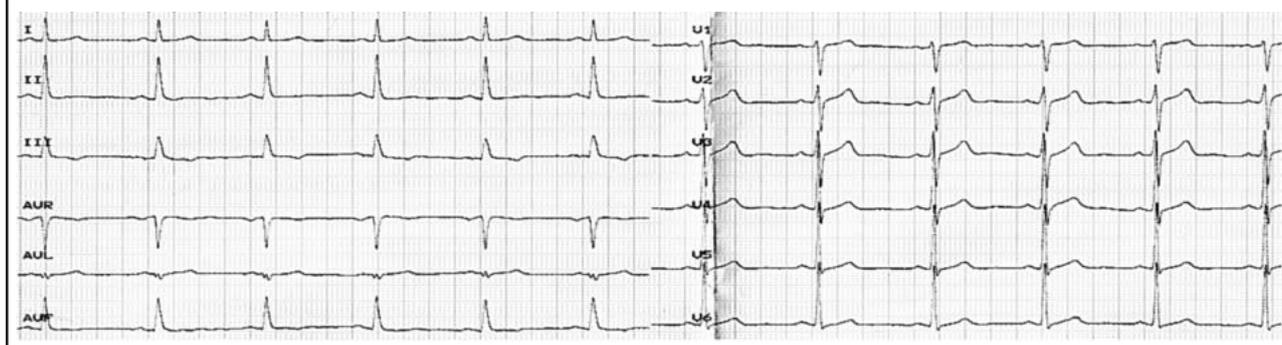
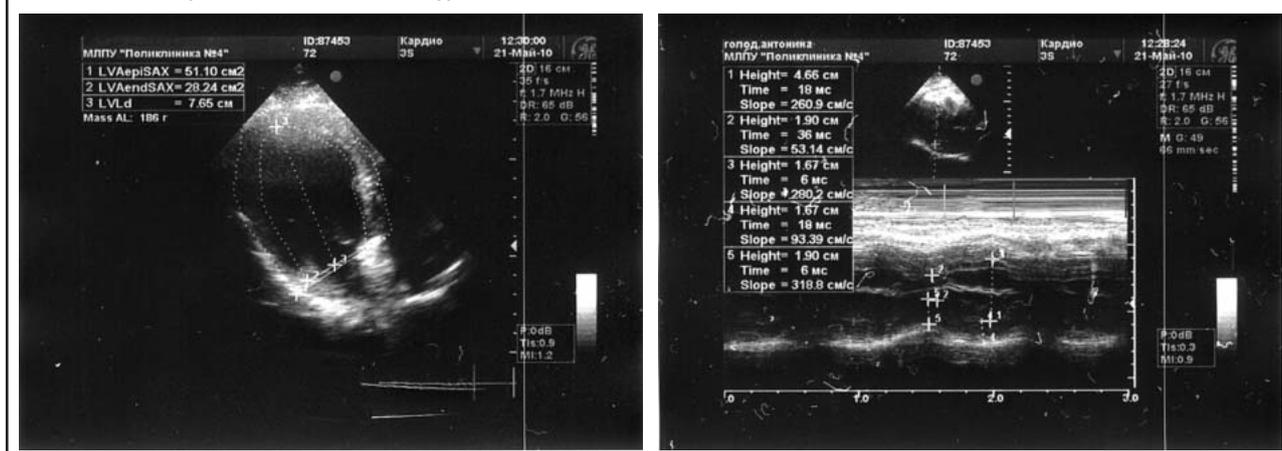


Рис. 2. ЭхоКГ пациентки С. в начале исследования.



ка отмечались: малоподвижный образ жизни, избыточное употребление поваренной соли, храп.

История развития заболевания: повышение АД больная впервые стала отмечать 6 лет назад после развития менопаузы. Жалобы кардиального, церебрального и общего характера отмечала эпизодически при повышении АД до 160/90–170/100 мм рт. ст., обычно происходящем после выраженных психоэмоциональных и физических нагрузок. Медикаментозную терапию пациентка назначала себе самостоятельно, по советам знакомых и работников аптеки. Использовала атенолол, адельфан, но-шпу. Лекарства принимались пациенткой кратковременно, только при ухудшении самочувствия.

3. Данные физикального обследования: рост – 1,67 м, масса тела – 98 кг, индекс массы тела – 35,25 кг/м², окружность талии – 91 см, АД на правой руке – 168/100 мм рт. ст., АД на левой руке – 164/98 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70 уд/мин.

Кожные покровы телесного цвета, обычной влажности, периферических отеков нет. В легких дыхание везикулярное. Хрипов нет. Перкуторный звук легочный. Левая граница относительной тупости сердца в V межреберье на 1 см снаружи от левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Акцент второго тона над аортой. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

4. При проведении лабораторных методов исследования: общий анализ крови и общий анализ мочи без патологических изменений.

Биохимический анализ крови: общий холестерин (ОХС) – 6,09 ммоль/л, триглицериды – 1,82 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 3,97 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – 1,54 ммоль/л, глюкоза – 5,05 ммоль/л, креатинин –

103,68 мкмоль/л, мочевая кислота – 236,64 мкмоль/л; глюкоза плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы – 6,80 ммоль/ч.

Электрокардиограмма (ЭКГ). Синусовый ритм. ЧСС – 68 уд/мин. Электрическая ось сердца (ЭОС) не отклонена. Ускорение атриовентрикулярного проведения. Нарушение процессов восстановления нижней стенки левого желудочка (ЛЖ). Признаки гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ).

При проведении ЭКГ нами оценивался наиболее значимый признак ГЛЖ – признак Соколова–Лайона – 48 мм.

ЭКГ в начале исследования представлена на рис. 1.

Исследуемые показатели эхокардиограммы (ЭхоКГ) составили: площадь поверхности тела (BSA) – 2,16 м², конечный диастолический размер (КДР) – 4,6 см, толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) – 1,67 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 1,67 см, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) – 336,08 г, индекс ММЛЖ – 155,51 г/м².

Картина ЭхоКГ-исследования представлена на рис. 2.

При проведении дуплексного сканирования сонных артерий: толщина комплекса интима–медиа (КИМ) слева 1,1 мм, справа – 1,1 мм. При проведении ультразвукового исследования почек патологических изменений не выявлено.

5. Клинический диагноз. Основное заболевание: АГ II стадии. Степень АГ 2-я. Дислипидемия. ГЛЖ. Атеросклероз сонных артерий. Ожирение 2-й степени. Риск 3 (высокий). Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит (ремиссия), хронический холецистит (ремиссия).

6. Для антигипертензивной терапии был выбран Аккузид (хинаприл 20 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг) 1 раз в сутки.

В качестве обоснования выбора данного лекарства можно привести следующие аргументы:

- В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ IV пересмотра 2010 г. комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика является рациональной.
- Наличие у пациентки АГ II стадии, 2-й степени, риска 3 (высокого) подразумевало назначение стартовой комбинированной антигипертензивной терапии, что позволяло одновременно воздействовать на два альтернативных звена патогенеза АГ.
- Фиксированная комбинация двух лекарственных препаратов, какой является Аккузид, а также продолжительность его антигипертензивного действия в течение 24 ч позволила повысить комплаентность пациентки проводимой терапии.
- Наличие у пациентки метаболического синдрома подразумевало назначение метаболически нейтральных препаратов, каким является хинаприл. Хотя гидрохлоротиазид не является метаболически нейтральным препаратом, он угнетает углеводный, липидный, пуриновый обмен, снижает концентрацию ионов калия в плазме крови при использовании в суточной дозе 50–100 мг.
- Нахождение пациентки в постменопаузальном периоде подразумевало активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и наличие остеопенического синдрома. Таким образом, использование хинаприла как препарата, воздействующего и на циркулирующий, и на тканевый АПФ, сделало его выбор наиболее рациональным и обоснованным. Использование гидрохлоротиази-

Динамика САД/ДАД за 24 нед наблюдения

Визит	САД/ДАД (правая рука), мм рт. ст.	САД/ДАД (левая рука), мм рт. ст.
1-й	168/100	164/98
2-й	134/86	132/84
3-й	130/84	130/84
4-й	124/82	124/82
5-й	126/82	124/82
6-й	124/84	124/84
7-й	122/80	122/78
8-й	124/82	124/82
9-й	132/86	130/86
10-й	130/84	130/84
11-й	126/82	124/82
12-й	122/82	122/82
13-й	128/84	126/84

Рис. 3. ЭКГ пациентки С. в конце исследования.

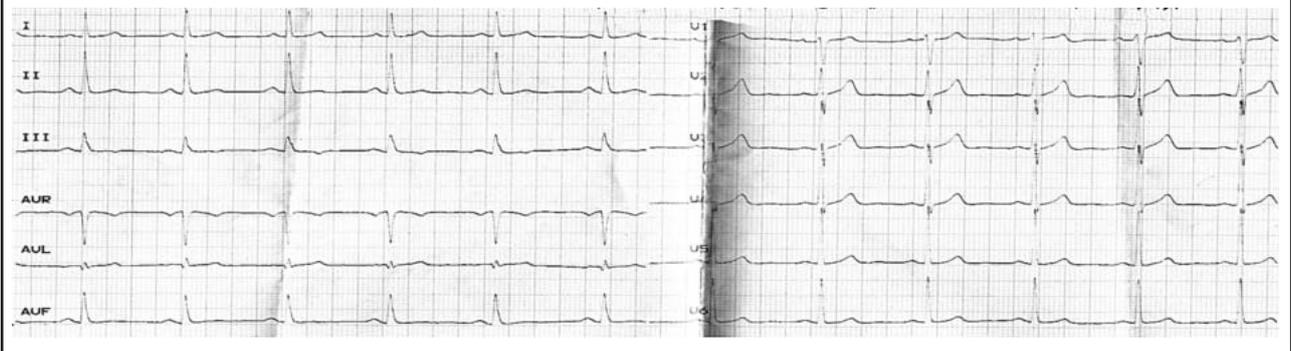
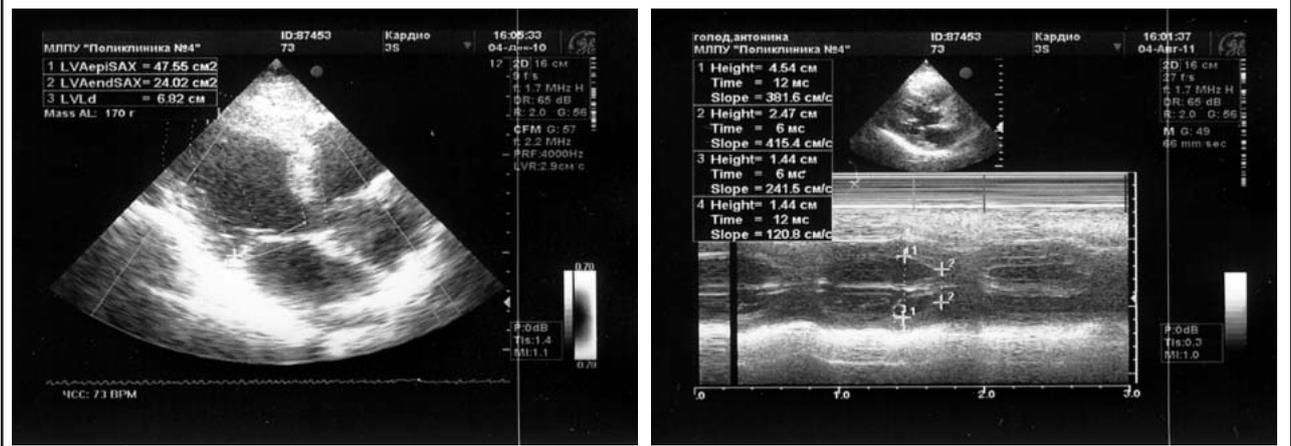


Рис. 4. Картина ЭхоКГ пациентки С. в конце исследования.



да, одним из эффектов которого является кальцийсберегающий, также представлялось крайне целесообразным.

- Для замедления темпа прогрессирования поражения органов-мишеней (в нашем случае наличие у пациентки ГЛЖ и увеличение толщины КИМ сонных артерий) и регресса их патологических изменений, как известно, хорошо зарекомендовали себя ИАПФ.

7. Наблюдение за пациенткой продолжалось в течение 24 нед. Контрольные визиты на прием к врачу и осмотры осуществлялись через каждые 2 нед. После назначения антигипертензивной терапии и за весь последующий период наблюдения пациентка не предъявляла жалоб, связанных с наличием у нее АГ.

Данные, полученные при физикальном исследовании, оставались без значимых динамических изменений, за исключением показателей систолического и диастолического АД (САД/ДАД), приведенных в таблице.

Как видно из таблицы, целевое АД было достигнуто пациенткой уже на 2-м визите (2 нед антигипертензивной терапии) и на всем протяжении наблюдения постоянно находилось в пределах целевых значений.

На 7-м визите (12 нед антигипертензивной терапии) и на 13-м (24 нед антигипертензивной терапии) пациентке проводилось исследование приверженности терапии с помощью опросника Мориски–Грина. В обоих случаях пациентка оказалась привержена лечению.

Спустя 24 нед наблюдения пациентке были проведены контрольные лабораторные и инструментальные исследования.

Общий анализ крови и общий анализ мочи – без патологии. Биохимический анализ крови: ОХС – 5,78 ммоль/л, триглицериды – 1,80 ммоль/л, ЛПНП – 3,12 ммоль/л, ЛПВП – 1,56 ммоль/л, глюкоза – 5,47 ммоль/л, креатинин – 94,08 мкмоль/л, мочевиная кис-

лота – 239,72 мкмоль/л; глюкоза плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы – 6,91 ммоль/ч.

ЭКГ. Ритм синусовый. ЧСС – 72 уд/мин. Нормальное положение ЭОС. Признаки ГЛЖ. Нарушение реполяризации миокарда. Признак Соколова–Лайона – 37 мм.

ЭКГ в конце исследования представлена на рис. 3.

Исследуемые показатели ЭхоКГ составили: BSA – 2,16 м², КДР – 4,5 см, ТЗСЛЖ – 1,44 см, ТМЖП – 1,44 см, ММЛЖ – 259,20 г, ИММЛЖ – 119,93 г/м².

Картина ЭхоКГ в конце исследования представлена на рис. 4.

При проведении дуплексного сканирования сонных артерий толщина КИМ слева 1,0 мм, справа – 1,0 мм.

8. Как видно, назначенная антигипертензивная терапия в виде фиксированной комбинации хинаприл 20 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг позволила добиться решения нескольких актуальных задач: достичь целевого АД в течение всего 2 нед; поддерживать АД на целевом уровне на протяжении всего периода наблюдения (24 нед); добиться регресса ГЛЖ, оцениваемой по ЭхоКГ-критерию, – ИММЛЖ (снижение на 76,88 г/м²) и ЭКГ-критерию, – признаку Соколова–Лайона (снижение на 11 мм); достичь снижения толщины КИМ сонных артерий (снижение на 0,1 мм); процессы нормализации АД и снижения объема поражений органов-мишеней предрасполагают к задержке развития ассоциированных клинических состояний и снижению их тяжести; эффективность назначенной терапии послужила основной причиной высокой комплаентности пациентки лечению и сохранению веры в рекомендации врача; назначенное лечение позволило нормализовать самочувствие пациентки, улучшив тем самым качество ее жизни; в перспективе получаемая пациенткой терапия позволит снизить число визитов к врачу и количество дней временной нетрудоспособности, что, несомненно, будет иметь экономическое значение.

— * —

Актуальные вопросы лекарственного обеспечения пациентов с легочной гипертензией

20 марта 2014 г. в рамках X Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний» состоялся научно-практический симпозиум «Актуальные вопросы лекарственного обеспечения пациентов с легочной гипертензией».

Topical issues of drug supply in patients with pulmonary hypertension

Слово председателям симпозиума

Открыл симпозиум директор Центра оценки технологий в здравоохранении РАНХиГС при Президенте РФ доктор медицинских наук, профессор **Виталий Владимирович Омельяновский**, который отметил, что сегодня все больше внимания уделяется повышению доступности медицинской помощи, в том числе лекарственной терапии. Идет много дискуссий относительно того, что такое редкие (орфанные) заболевания. В настоящее время это уже определено, есть данные по частоте таких заболеваний и, что немаловажно, законодательно закреплен их статус (Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»). Следующая проблема, которая связана с редкими заболеваниями, – доступность так называемых орфанных препаратов, то есть препаратов для лечения орфанных заболеваний. Данный вопрос пока нормативно

не определен, поэтому существуют сложности в понимании того, как орфанные препараты должны проходить регистрацию и каким образом должна обеспечиваться доступность такого лечения больным.

Руководитель лаборатории легочной гипертензии отдела гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, доктор медицинских наук **Тамила Витальевна Мартынюк** отметила, что применение термина «редкое (орфанное) заболевание» основное внимание направляет на распространенность. Сегодня в соответствии с российским законодательством орфанными заболеваниями называют нозологии, встречающиеся с частотой не более 10 случаев на 100 тыс. населения. Однако эти заболевания не только редкие, но и жизнеугрожающие, хронические, прогрессирующие, сокращающие продолжительность жизни и приводящие к пожизненной инвалидизации.

Поэтому так важно обеспечить пациентам с редкими (орфанными) заболеваниями доступное и своевременное лечение.

О фармакоэкономической экспертизе, законодательном регулировании и финансировании лечения орфанных заболеваний

В.В.Омельяновский выступил с докладом, в котором осветил современные вопросы экспертизы, законодательного регулирования и финансирования лекарственного обеспечения при лечении редких (орфанных) заболеваний.

В настоящее время развитие медицины в глобальном масштабе подразумевает все более глубокое изучение генома человека, поэтому в ближайшее время ожидается, что из многих заболеваний, не относящихся сейчас к разряду редких и представляющих собой гомогенную нозологическую единицу, постепенно будут выделяться отдельные нозологические формы, которые будут превращаться в так называемые орфанные состояния. К примеру, рак молочной железы раньше расценивался как абсолютно гомогенное заболевание, сегодня уже выделяют около 15 вариантов его течения и связанные с ними определенные геномные нарушения. С дальнейшим развитием науки для каждого из этих сегментов пациентов будет требоваться разработка специфических лекарственных средств, размеры сегментов и, соответственно, число пациентов в них будут уменьшаться, в результате появятся так называемые орфанные состояния в рамках неорфанного заболевания – рака молочной железы. Данное изменение ситуации неизбежно приведет к тому, что с каждым днем все острее будет стоять вопрос, как найти средства на финансирование лечения больных с орфанными состояниями при неорфанных заболеваниях.

Проблемы

В.В.Омельяновский рассказал о том, с чем связаны сложности регулирования обращения орфанных лекарственных препаратов. К сожалению, разработка орфанных лекарственных средств относится к разряду высокозатратной и высокорискованной деятельности за счет ограниченного числа пациентов.

Существует ограничение традиционных подходов по фармакоэкономической экспертизе и оценке технологии разработки и внедрения орфанных препаратов. Это связано с ограниченностью доказательных данных по клинической эффективности этих лекарств из-за малого числа больных, поэтому стандартный путь допуска препаратов на рынок малопримемлем. Использование применяемой во многих странах оценки социальной важности лечения орфанного заболевания по сравнению со стоимостью применяемых для этого лекарств, ограничивается в рамках предрегистрационных исследований, однако значительное количество данных, в том числе и влияющих на представление об эффективности лекарства, сегодня становится доступным из пострегистрационных наблюдательных программ, отражающих ситуацию, существующую в реальной клинической практике. Высокая стоимость препаратов часто делает непримемлемым использование подходов традиционного фармакоэкономического анализа.

Проблемы законодательного регулирования обращения орфанных препаратов связаны с отсутствием критериев включения/исключения редких заболеваний в нормативные документы. Сегодня существует только один параметр – распространенность. Кроме того, финансирование лечения редких заболеваний переведено на региональный уровень, поэтому оно крайне нестабильно.

Все сказанное ограничивает применение традиционных подходов по определению степени доступности препаратов для лечения орфанных заболеваний.

Что говорит действующее законодательство

В.В.Омельяновский обратил внимание на действующее в России законодательство. Так, в ст. 24 Федерального закона №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» говорится, что редкими (орфанными) считаются заболевания с распространенностью не более 10 случаев на 100 тыс. населения. В ст. 16 определяется ответственность органов государственной власти субъектов РФ за организацию обеспечения граждан лекарственными препаратами для лечения хронических прогрессирующих орфанных заболеваний. В этом же законе говорится, что должен быть разработан перечень заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан и их инвалидизации, и утверждаться этот перечень должен постановлением Правительства РФ. Кроме того, еще одна статья закона определяет необходимость и обязательность ведения федерального регистра больных.

Согласно Постановлению Правительства РФ №403 составлен перечень орфанных заболеваний. Таковыми сегодня в России признаны 24 заболевания (среди них идиопатическая легочная гипертензия), которые должны финансироваться субъектами РФ, и 7 заболеваний, которые финансируются из федерального бюджета.

Однако возникает очень много вопросов:

– Какие заболевания, финансируемые из федерального бюджета, следует лечить в первую очередь?

– Какие орфанные заболевания из списка 24 нозологий, утвержденного Правительством РФ, следует лечить в первую очередь?

– Когда и какие нужно закупать лекарственные средства для лечения этих заболеваний?

– Как избежать многочисленных судебных разбирательств по поводу отказов в назначении и обеспечении пациентам необходимых лекарственных препаратов?

– Как сохранить стабильность лекарственного обеспечения больных с другими заболеваниями, ведь ввиду высокой стоимости лечения орфанных заболеваний, бюджет субъекта федерации, предназначенный для финансирования абсолютно любого лекарственного обеспечения в регионе будет испытывать значительные проблемы?

Если говорить о легочной гипертензии, то при изучении перечня из 24 орфанных заболеваний выясняется, что не определен вопрос редких состояний (осложненный) нередких заболеваний. Приведем пример: частота встречаемости хронической тромбоэмболической легочной гипертензии – менее 10 случаев на 100 тыс. населения (в России около 200–300 больных), однако она не признана в настоящее время в качестве орфанного заболевания. Данная категория больных ничем не регламентирована. Сегодня нет понимания, как эти редкие состояния в рамках нередких заболеваний должны контролироваться, регулироваться и финансироваться.

Фармакоэкономическая экспертиза орфанных лекарственных препаратов

В.В.Омельяновский осветил вопрос методики и критериев фармакоэкономической экспертизы лекарственных средств для включения/исключения из перечня 24, а также выбора приоритетных заболеваний для финансирования в случае недостаточного бюджета. В связи с этим нужна оценка необходимых финансовых средств для лекарственного обеспечения больных с орфанными заболеваниями в России. Необходима классификация (ранжирование) редких заболеваний (24 заболевания, другие заболевания) на основе экспертизы суммарной ценности технологий лечения и характера течения. Нужна разработка конкретных предложений для законодательной и исполнительной власти по приоритетному финансированию лекарственного лечения больных с орфанными заболеваниями.

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 измеряемых

в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором. Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

4.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

4.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

5. Библиография. Каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляют в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»). Пример: Plewan A, Lehmann G, Ndrepera G et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом. Журнал: Eur Heart J 1987; 8: 103–13. Книга: М. Медиасфера, 2009; с. 34–59.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В:» («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

6. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

7. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из 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.ru

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.