

# Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Клод Моне, 1878

Том 11 | №2 | 2014

## *В номере*

Взаимосвязь социальных характеристик больных и приверженности лечению

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: дифференцированный подход

Роль сахарного диабета в развитии артериальной гипертензии

Ведение больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями

Оценка эффективности и безопасности антигипертензивных препаратов и их комбинаций

Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия



**Системные Гипертензии**  
Том №11, №2, 2014  
**System Hypertension**  
Vol. №11, №2, 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](http://www.con-med.ru)

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены  
с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.  
Информация на сайте [www.hmp.ru](http://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](mailto: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](mailto:media@con-med.ru)

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

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

**Менеджер по работе с ключевыми клиентами:**

Н.А. Зуева ([nelly@con-med.ru](mailto:nelly@con-med.ru))

**Директор по рекламе:** Н.М. Сурова

**Менеджеры по рекламе:**

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

**Работа с подписчиками:**

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: [subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)

Общий тираж 20 тыс. экз.

**Редакционная коллегия**

Альберт Сарварович Галявич – д-р мед. наук, проф. (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

Исследование взаимосвязи социальных и психологических характеристик больных артериальной гипертензией, частоты вызовов скорой медицинской помощи и приверженности пациентов лечению. Е.А.Чумакова, Н.И.Гапонова	5
Дифференцированный подход к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Д.А.Напалков	9
Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике Т.В.Фофанова, Ф.Т.Агеев, М.Д.Смирнова, О.Н.Свирида, А.Е.Кузьмина, А.Ш.Тхостов, А.С.Нелюбина	13
Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (препарат Престанс) у больных артериальной гипертензией во время летней жары И.Е.Чазова, Ф.Т.Агеев, М.Д.Смирнова, Н.В.Агеева, Т.В.Фофанова, О.Н.Свирида, Г.В.Михайлов, А.М.Левин, Б.А.Ревич	17
Влияние петлевых диуретиков с различным периодом полувыведения на динамику изменения натрийуреза у гипертоников с разным профилем артериального давления. Г.П.Арутюнов, Д.О.Драгунов, А.В.Соколова	23
Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла больных артериальной гипертензией 1–2-й степени различной степени сердечно-сосудистого риска. Е.В.Мордвинова, Е.В.Ощепкова, А.А.Федорович, А.Н.Рогоза	29

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова	36
Эффективность и безопасность Мертенила (розувастатина) 40 мг/сут у пациентов с семейной гиперхолестеринемией М.Ю.Зубарева, П.П.Мальшев, Т.А.Рожкова, В.В.Кухарчук	42
Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2: роль инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гиподаипонектиемии. Вопросы коррекции. В.Н.Шишкова	48

## КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: эффективность и безопасность применения индапамида пролонгированного действия (Арифон® ретард). С.И.Овчаренко, З.Н.Нерсисян, Т.Е.Морозова	54
---	----

## ОБЗОРЫ

Эффективность зофеноприла при сердечно-сосудистых заболеваниях. В.Г.Кукес, Г.С.Аникин	59
Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии. О.Д.Остроумова, О.В.Бондарец, Т.Ф.Гусева	62
Проблема определения эффективности вмешательств в эпоху доказательной медицины: мировой и отечественный опыт С.Р.Гиляревский	67

## ЮБИЛЕЙ

К юбилею Евгения Ивановича Чазова	72
-----------------------------------	----

# Contents

## CARDIOLOGY

Study of the relationship social and psychological characteristics of hypertensive patients, the frequency of medical emergencies and adherence of patients to treatment. E.A.Chumakova, N.I.Gaponova	5
A differentiated approach to the primary prevention of cardiovascular disease. D.A.Napalkov	9
National questionnaire of treatment compliance: testing and application in outpatient practice T.V.Fofanova, F.T.Ageev, M.D.Smirnova, O.N.Svirida, A.Sh.Kuzmina, A.Sh.Thostov, A.S.Nelyubina	13
Efficacy and safety of amlodipine and perindopril(Prestance)fixed combination in patients with arterial hypertension during the summer heat. I.E.Chazova, F.T.Ageev, M.D.Smirnova, N.V.Ageeva, T.V.Fofanova, O.N.Svirida, G.D.Mikhailov, A.M.Levin, B.A.Revich	17
Effects of loop diureticswith differenthalf-elimination times on natriuresis changes in hypertensive patients with different blood pressure profile. G.P.Arutyunov, D.O.Dragunov, A.V.Sokolova	23
The functional state of microcirculatory vessels in patients with arterial hypertension I–II degree with different degrees of cardiovascular risk. E.V.Mordvinova, E.V.Oschepkova, A.A.Fedorovich, A.N.Rogoza	29

## METABOLIC DISTURBANCES

Recommendations on treatment strategies in hypertensivepatientswithmetabolic disorders. Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova	36
Efficacy and safety of Mertenil (rosuvastatin) 40 mg in patients with familial hypercholesterolemia M.Yu.Zubareva, P.P.Malyshev, T.A.Rozhkova, V.V.Kuharchuk	42
The mechanisms of development cardiovascular disease and type 2 diabetes: the role of insulin resistance, hyperinsulinemia and hypoadiponektinemia. Treatment and management. V.N.Shishkova	48

## CARDIOPULMONOLOGY

Chronic obstructive pulmonary disease combined with arterial hypertension: efficacy and safety ofthesustained-release indapamide (Arifon® retard). S.I.Ovcharenko, Z.N.Nersesyan, T.E.Morozova	54
--	----

## REVIEWS

The effectiveness of zofenopril in patients with cardiovascular disease. V.G.Kukes, G.S.Anikin	59
The benefits of candesartan usage in the treatment of arterial hypertension. O.D.Ostroumova, O.V.Bondarets, T.F.Guseva	62
The problem of determining the efficiency of treatment in the era of evidence-based medicine: international and domestic experience S.R.Gilyarevsky	67

## ANNIVERSARY

On the occasion of the birthday of Evgeny I.Chazov	72
--	----

# Исследование взаимосвязи социальных и психологических характеристик больных артериальной гипертензией, частоты вызовов скорой медицинской помощи и приверженности пациентов лечению

Е.А.Чумакова<sup>1</sup>, Н.И.Гапонова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Городская поликлиника №9, Москва;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России, Москва

## Резюме

**Целью** исследования явилось изучение взаимосвязи психологических и социальных особенностей пациентов с артериальной гипертензией, часто обращающихся за скорой медицинской помощью, с их приверженностью лечению.

**Материал и методы.** На амбулаторном этапе обследовано 300 пациентов с артериальной гипертензией (100 мужчин) от 35 лет и старше (средний возраст  $72,1 \pm 12,8$  года). Длительность артериальной гипертензии составила от 4 до 36 лет. Из исследования исключались пациенты с симптоматической артериальной гипертензией. С помощью анкет-опросников выявляли частоту вызовов скорой медицинской помощи, степень выполнения врачебных рекомендаций, регулярность приема антигипертензивных лекарственных средств (ЛС) больными. Заполнялись опросники Spielberga–Ханина и Стрелю для оценки психоэмоционального статуса.

**Результаты.** Исследование показало, что более частые вызовы в целом более характерны для женщин по сравнению с мужчинами, одиноких пациентов по сравнению с состоящими в браке, а также пенсионеров по сравнению с работающими пациентами. Доля женщин, вызывавших скорую медицинскую помощь реже 1 раза в год, составила 29% и была значимо ( $p < 0,05$ ) ниже доли мужчин – 58%. Анализ зависимости регулярности приема ЛС от уровня личностной тревожности пациентов показал значительные различия, характерные для пациентов с разными уровнями личностной тревожности.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что регулярность приема пациентами антигипертензивных ЛС и степень выполнения врачебных рекомендаций в значительной степени связаны с психологическими характеристиками обследуемых больных.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, психологические особенности, приверженность лечению.

## Study of the relationship social and psychological characteristics of hypertensive patients, the frequency of medical emergencies and adherence of patients to treatment

Е.А.Сhumakova, N.I.Gaponova

## Summary

**The aim** of the study was to investigate the relationship of psychological and social characteristics of patients with hypertension often seek emergency medical help with their adherence to treatment.

**Material and methods.** Outpatient were examined 300 patients with hypertension (100 men and 200 women) from 35 years and older (mean age  $72,1 \pm 12,8$  years). Duration of hypertension ranged from 4 to 36 years old. We excluded patients with symptomatic arterial hypertension. Using questionnaires, revealed frequency of calls ambulance, the extent to which medical recommendations and regularity of antihypertensive drugs by patients. Also completed questionnaires Spielberga–Hanin for the assessment of emotional status.

**Results.** The study showed that more frequent calls in general are more common in women than men, single patients, compared to unmarried as well as retirees compared to active patients. The proportion of women callers ambulance at least 1 time per year was 29% and was significantly ( $p < 0,05$ ) lower than that of men – 58%. Analysis of the dependence of regularity medication (drugs) on the level of personal anxiety patients showed significant differences that are typical for patients with different levels of trait anxiety.

**Conclusion.** The findings suggest that the regularity of patients antihypertensive drugs and the extent to which medical advice is largely due to psychological characteristics examined patients.

**Key words:** essential hypertension, psychological characteristics, adherence to treatment.

## Сведения об авторах

Чумакова Елизавета Анатольевна – участковый терапевт ГБУЗ Городская поликлиника №9, филиал №2 г.Москвы. E-mail: eliza79@inbox.ru  
Гапонова Надежда Ильинична – д-р мед. наук, проф. каф. скорой мед. помощи ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

## Введение

Выявление в последние десятилетия взаимосвязи вегетативной нервной системы с психологическими факторами и, прежде всего, установление роли психоэмоционального стресса в генезе вегетативной дисфункции при ряде заболеваний вызывает интерес специалистов в аспекте углубленного изучения роли этих нарушений у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, в частности, при артериальной гипертензии (АГ) [1–4]. В ряде работ показано, что развитие сердечно-сосудистой патологии во многом обусловлено психологическими особенностями личности, выявлена значительная распространенность психологических нарушений у данного контингента больных [5, 6].

Вышеизложенное наряду с необходимостью назначения патогенетически обоснованного лечения и контроля эффективности и безопасности терапии

предопределяет высокую актуальность оценки приверженности больных выбранному подходу (методу) лечения (комплаентности). В настоящее время разработаны подходы и методы такого рода оценки с помощью опросов врачей, пациентов, анализа медицинской документации [7, 8]. Однако, несмотря на это, методические подходы, использованные в ходе выполненных исследований, позволяющие систематизировать результаты опросов, нуждаются в дальнейшем совершенствовании.

**Цель исследования** – повышение эффективности лечения больных АГ на основании учета их социальных и психологических характеристик.

## Материал и методы

В исследование были включены 300 пациентов с эссенциальной АГ (200 женщин, 100 мужчин) в возрасте от 35 до 80 лет (средний возраст  $72,1 \pm 12,8$  года).

Учитывали количество гипертонических кризов в год, частоту вызовов скорой медицинской помощи (СМП) и госпитализаций в связи с АГ.

Критериями включения пациентов в исследование стали возраст старше 35 лет, в анамнезе стойкая АГ, согласие пациента на участие в исследовании.

Основные критерии исключения из исследования: симптоматическая АГ, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, системные заболевания соединительной ткани, острая печеночная и почечная недостаточность, сахарный диабет типа 1 или 2 в стадии декомпенсации, психические расстройства, злоупотребление алкоголем или наркотиками, онкологические заболевания.

Диагноз АГ ставили на основании стойкого повышения артериального давления (АД) – свыше 140 мм рт. ст. для систолического и 90 мм рт. ст. для диастолического давления – при трехкратном измерении.

Оценивали частоту вызовов СМП, степень выполнения врачебных рекомендаций и регулярность приема антигипертензивных лекарственных средств (ЛС) больными в течение последних 3 лет.

Оценку психоэмоционального статуса пациентов осуществляли с помощью методов Спилберга–Ханина и Стреляу, больные заполняли соответствующие опросники.

Проводили сопоставление показателей социального и психоэмоционального статуса пациентов с частотой вызовов СМП, степенью выполнения врачебных рекомендаций и регулярностью приема ЛС.

Статистическая обработка результатов выполнена на персональном компьютере при помощи пакета программ для статистической обработки данных STATISTICA for Windows 8.0. (StatSoft, США). Определение достоверности различий между качественными показателями сравнимых групп проводили с помощью критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) с учетом поправки Йетса для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах парных сравнений. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

## Результаты

При анализе психологических особенностей было выявлено, что для большинства больных АГ (83,3%) характерен высокий уровень личностной тревожности, ситуативная тревожность была высокой в 56% случаев, умеренная – в 39,33%. Нервные процессы по силе у большинства пациентов (51%) характеризовались как неуравновешенные со сдвигом в сторону возбуждения, у 38% больных АГ нервные процессы были охарактеризованы как уравновешенные.

Исследование показало, что доля женщин, вызывавших СМП реже 1 раза в год, составила 29% и была значимо ( $p < 0,05$ ) ниже доли мужчин – 58%.

Женщины чаще вызывали СМП: среди них доля пациентов, вызывавших СМП 1–2 раза в год, составила 56%, тогда как значение этого показателя для мужчин было значимо ( $p < 0,05$ ) ниже – 40%.

Сравнение пациентов с АГ, работающих и находящихся на пенсии, по частоте вызовов СМП показало, что в целом пенсионеры осуществляют вызовы значительно чаще, чем работающие пациенты. Среди работающих больше всего было тех, кто вызывал СМП реже, чем 1 раз в год – 62,2%, в то время как для группы больных, находящихся на пенсии, значение этого показателя было значимо ( $p < 0,05$ ) ниже – только 23,7%. В то же время вызывали СМП 1–2 раза в год уже 62,4% пенсионеров и только 31,6% ( $p < 0,05$ ) работающих пациентов. Среди пенсионеров также больше было лиц, вызывавших СМП 3–4 раза в год и чаще 1 раза в месяц, соответственно 8,6 и 5,4%, тогда как для группы работающих пациентов соответствующие значения были на уровне 1,8 и 3,5%.

Было выявлено, что одинокие пациенты в целом чаще вызывали СМП, так, только 21,1% обследованных больных АГ вызывали СМП редко (реже 1 раза в год), в то вре-

мя как 1–2 раза в год вызовы осуществляли 60,6% из них. Для лиц, состоящих в браке, была характерна обратная тенденция – только 41,8% из них вызовы осуществляли 1–2 раза в год, более 1/2 (54,4%) – реже 1 раза в год. Последнее значение было значимо ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в группе одиноких больных АГ. В последней группе пациентов также было больше тех, кто вызывал СМП 3–4 раза в год и 1 раз в месяц и чаще – соответственно 9,9 и 8,5%. Доли таких пациентов среди больных, состоящих в браке, составляли соответственно лишь 2,5 и 1,3%.

Анализ зависимости частоты вызовов СМП от уровня образования обследуемых больных АГ показал, что чем выше был уровень образования, тем реже пациенты осуществляли вызовы. Так, доля лиц, вызывавших СМП реже 1 раза в год, среди пациентов с высшим образованием составила 62,9%, что было значимо ( $p < 0,05$ ) выше соответствующих показателей для групп больных АГ со средним и неоконченным средним образованием (34 и 13,3% соответственно).

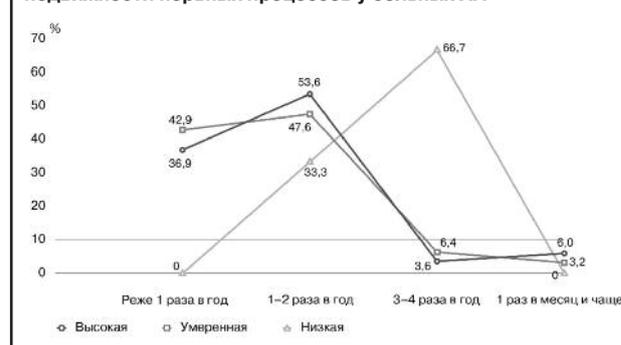
Изучение зависимости частоты вызовов СМП от уровня ситуативной и личностной тревожности показало отсутствие существенных различий по распределению пациентов. В то же время были выявлены существенные отличия по частоте вызовов, присущие лицам с низкой подвижностью нервных процессов. Так, 66,7% больных АГ с низким уровнем подвижности нервных процессов торможения осуществляли вызовы весьма часто – 3–4 раза в год, что было значимо ( $p < 0,05$ ) выше соответствующих значений в группах пациентов с умеренной и низкой подвижностью, где значения этого показателя составили лишь 6,4 и 3,6% (рис. 1).

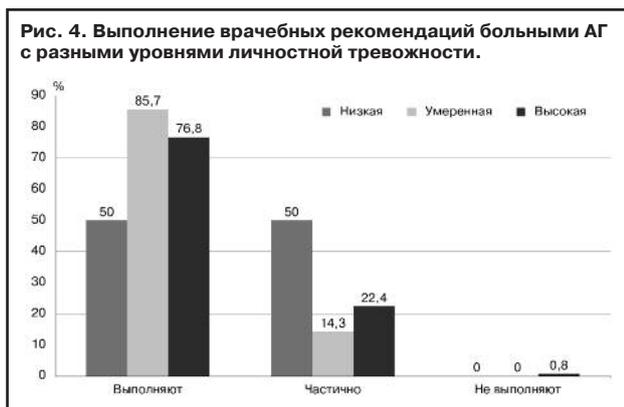
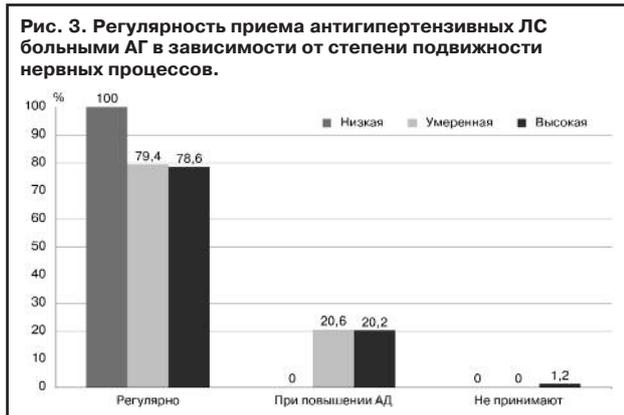
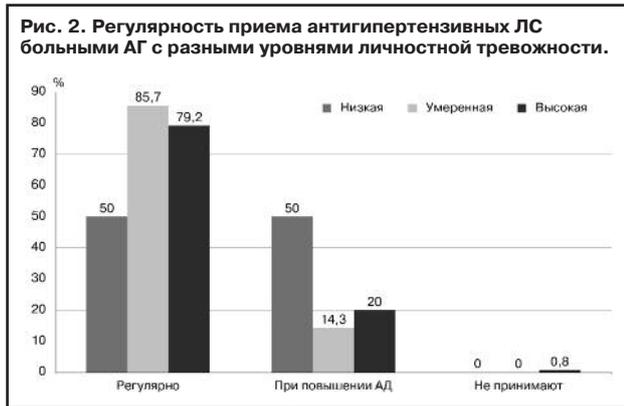
Анализ зависимости регулярности приема ЛС от уровня ситуативной тревожности пациентов показал примерно равные доли пациентов с высокой, умеренной и низкой тревожностью, регулярно принимающих препараты (70,0, 83,2 и 79,9% соответственно). Доля пациентов, принимающих ЛС при повышении АД, была минимальной среди больных со средним значением этого показателя – 17%, значения показателя в группах с высокой и низкой ситуативной тревожностью были несколько выше – 20,0 и 20,1% соответственно. Никто из пациентов с высоким и средним уровнем тревожности не сообщил, что совсем не принимает антигипертензивные препараты, в то время как в группе пациентов с низким уровнем тревожности на долю таких больных приходилось 10%.

Анализ зависимости регулярности приема ЛС от уровня личностной тревожности пациентов показал значительные различия, характерные для пациентов с разными уровнями личностной тревожности. Так, только 50% пациентов с низким уровнем личностной тревожности регулярно принимали ЛС, что было значимо ниже ( $p < 0,05$ ) соответствующих значений показателя в группах больных со средним и высоким уровнями – 79,2 и 85,7% соответственно (рис. 2).

В то же время среди больных, принимающих ЛС при повышении уровня АД, доля больных с низким уровнем личностной тревожности составила 50%, здесь значение этого показателя, напротив, было значимо ( $p < 0,05$ ) выше,

Рис. 1. Частота вызовов СМП в зависимости от степени подвижности нервных процессов у больных АГ.





чем для пациентов с умеренной и высокой личностной тревожностью.

Анализ зависимости частоты приема ЛС от степени подвижности нервных процессов показал, что регулярно их принимали все пациенты (100%) с низкой степенью подвижности, в то время как в остальных группах значение этого показателя было достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, составив 79,4% для пациентов с умеренной подвижностью и 78,6% – для лиц с высокой выраженностью подвижности нервных процессов (рис. 3).

Следует отметить, что никто из пациентов с низкой выраженностью подвижности нервных процессов не принимал ЛС только по мере повышения АД, также не было среди этих лиц тех, кто совсем не принимал ЛС. Доли пациентов, принимающих антигипертензивные препараты только при повышении АД, были одинаковы в группах пациентов со средней и высокой степенью подвижности нервных процессов (соответственно 20,6 и 20,2% больных). Сообщили о том, что совсем не принимают ЛС, только 1,2% пациентов с высоким уровнем подвижности нервных процессов, в остальных группах таких больных не было.

На заключительном этапе работы был проведен анализ зависимости степени выполнения врачебных рекомендаций от психологических характеристик пациентов с АД. Анализ зависимости степени выполнения рекоменда-

ций врача от уровня ситуативной тревожности пациентов показал примерно равные доли пациентов с высокой и умеренной тревожностью, полностью их выполняющих, 77,4 и 83,2% соответственно. Доля таких пациентов среди больных с низким уровнем ситуативной тревожности была ниже, составив 70%, однако значимых межгрупповых отличий показателей при этом выявлено не было. Доли пациентов, частично выполняющих рекомендации врача, были примерно одинаковыми в группах больных со средним уровнем тревожности – от 17 до 22,6%. Никто из пациентов с высоким и средним уровнем ситуативной тревожности не сообщил, что совсем не выполняет врачебных рекомендаций, в то время как в группе пациентов с низким уровнем тревожности на долю таких больных приходилось 10%.

При оценке степени выполнения врачебных рекомендаций от уровня личностной тревожности пациентов было установлено, что максимальной была доля пациентов, регулярно их выполняющих, в группе с умеренной тревожностью – 85,7%, в группе больных с высокой тревожностью значение показателя составило 76,8% (рис. 4). В группе пациентов с низким уровнем личностной тревожности доля лиц, сообщивших о регулярности выполнения врачебных рекомендаций, составила лишь 50%, т.е. достоверно ( $p < 0,05$ ) меньше, чем в остальных группах пациентов с АД.

Среди пациентов, выполняющих врачебные рекомендации лишь частично, была максимальной доля больных с низким уровнем личностной тревожности – 50%, значения показателя в группах со средней и низкой тревожностью были значимо ( $p < 0,05$ ) ниже – 14,3 и 22,4% соответственно. Никто из пациентов с низким и средним уровнем тревожности не сообщил, что совсем не выполняет врачебных рекомендаций, в группе пациентов с высоким уровнем тревожности их доля составила 0,8% больных.

Анализ зависимости степени выполнения врачебных рекомендаций от степени подвижности нервных процессов показал, что полностью и регулярно их выполняли все пациенты (100%) с низкой степенью подвижности, в то время как в остальных группах значение этого показателя было достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, составив 79,4% для пациентов с умеренной подвижностью и 75,0% – для лиц с высокой выраженностью подвижности нервных процессов.

Следует отметить, что никто из пациентов с низкой выраженностью подвижности нервных процессов не выполнял врачебные рекомендации лишь частично, также не было среди этих лиц тех, кто совсем не выполнял рекомендации. Доли пациентов, частично их выполняющих, существенно не различались в группах пациентов со средней и высокой степенью подвижности нервных процессов, составив соответственно 20,6 и 23,8%. Только 1,2% пациентов с высоким уровнем подвижности нервных процессов не выполняли врачебные рекомендации, в остальных группах таких больных не было.

## Обсуждение

Результаты крупномасштабных исследований последнего десятилетия свидетельствуют о том, что лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в первую очередь ишемической болезнью сердца и АГ, в соответствии с международными и отечественными клиническими рекомендациями (КР) способствует улучшению результатов лечения и снижению показателей инвалидизации и смертности населения [1, 3, 9–12]. Появились сообщения и о результатах изучения степени соблюдения КР в реальной клинической практике, поскольку общепризнанным является несоблюдение существующих КР в реальной клинической практике по целому ряду причин [3, 6, 10]. Ряд исследований, проведенных в Российской Федерации (Улучшение контроля артериальной гипертензии у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений – АРГУС, Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда – ЛИС, Первое исследование фармакоэпидемиоло-

гии артериальной гипертензии, ограниченное Россией – ПИФАГОР, РЕЛИФ) и в других странах (АТР, EUROSPIRE, PURE) показали, что КР нередко не соблюдаются, соответственно, далеко не все больные сердечно-сосудистыми заболеваниями получают необходимые ЛС, что способствует увеличению обострений, ухудшению качества жизни, повышению инвалидизации, а в ряде случаев – и смертности [1–3]. Однако, несмотря на достаточное количество проведенных исследований, в них не рассматривались вопросы приверженности пациентов лечению.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между частотой вызовов СМП, показателями приверженности лечению больных АГ (регулярностью приема антигипертензивных ЛС и степенью выполнения врачебных рекомендаций) с одной стороны и социальными и психологическими характеристиками пациентов – с другой. Установлено, что более частые вызовы в целом более характерны для женщин по сравнению с мужчинами, одиноких пациентов по сравнению с состоящими в браке, а также пенсионеров по сравнению с работающими пациентами. Не установлено четкой зависимости между частотой вызовов СМП и показателем ситуативной тревожности по тесту Спилбергера, была более выраженная зависимость от уровня личностной тревожности у данного контингента пациентов. Показано наличие связи увеличения частоты вызовов со степенью выраженности процессов возбуждения в центральной нервной системе, степенью подвижности и уравновешенности этих процессов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что регулярность приема пациентами антигипертензивных ЛС и степень выполнения врачебных рекомендаций в значительной степени связаны с психологическими характеристиками обследуемых больных. Очевидно, что в первую очередь регулярность приема ЛС обусловлена уровнем личностной тревожности: для лиц с низким ее уровнем, а также для пациентов с низкой уравновешенностью нервных процессов менее характерным является регулярный прием этих препаратов.

Установлено также, что степень выполнения врачебных рекомендаций пациентами с АГ также в определенной мере зависит от их психологических характеристик. Тщательность выполнения этих рекомендаций и назначений закономерно ниже у пациентов с низким уровнем личностной тревожности, приверженность выполнению врачебных рекомендаций выше у пациентов с низким уровнем подвижности нервных процессов.

### Заключение

Как известно, достижение целевого уровня АГ является основой улучшения прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Однако в настоящее время известно, что 15–20% пациентов, получающих комбини-

рованную антигипертензивную терапию двумя препаратами, не достигают целевого уровня. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в поликлинических учреждениях стран Западной Европы, АД ниже 140/90 мм рт. ст. наблюдалось всего у 15–16% больных АГ, получавших антигипертензивную терапию [11, 12]. В России только 21,5% пациентов, получающих антигипертензивную терапию, достигают этого уровня [4, 8]. Неудовлетворительный контроль АГ во многом определяется низкой приверженностью пациентов лечению, что обусловлено рядом причин. Согласно последним публикациям, эти причины обусловлены факторами, связанными с пациентом или врачом, недостатками медицинского обслуживания, характером клинического течения АГ, разными тактическими подходами к лечению АГ, его длительностью, доступностью и стоимостью лекарств [7, 10]. Выявление всего спектра социально-поведенческих (личностных) факторов, снижающих приверженность пациентов лечению АГ, позволит наметить меры повышения мотивации населения по позитивному изменению отношения к своему здоровью.

### Литература

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России (ПИФАГОР II). *Кач. клин. практика.* 2004; 1: 17–27.
2. Бойцов С.А., Уриновский А.М., Кузнецов Р.Л. и др. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. *Кардиология.* 2009; 4: 19–24.
3. Глезер М.Г. Комбинированная терапия: современная стратегия лечения пациентов с артериальной гипертензией. *Рос. мед. журн.* 2008; 16 (11): 1579–86.
4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. М., 2009.
5. Задонченко В.С. Психологические особенности и качество жизни больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска. *Кардиология.* 2002; 42 (9): 15–9.
6. Захаревич О.А., Леонова М.В. Фармакоэпидемиологическое исследование приверженности врачей к назначению гипотензивных препаратов. *Кач. клин. практика.* 2001; 1: 61–4.
7. Миньшикина Л.О., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Индивидуальная чувствительность к антигипертензивным препаратам: генетические аспекты. *Кардиология.* 2005; 7: 58–65.
8. Попов В.В., Буланова Н.А., Иванов Г.Г. Современные мишени антигипертензивной терапии. *Рац. фарм. в кардиологии.* 2012; 8 (1): 88–94.
9. Чазов Е.И., Чазова И.Е. *Руководство по артериальной гипертензии.* М., 2005.
10. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиолог. журн.* 2006; 4: 45–50.
11. Vanegas JR, Segura J, Sobrino J et al. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension* 2007; 49 (1): 62–8.
12. Bramlage P, Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment – a review. *Cardiovasc Diabetology* 2009; 27: 8–18.

— \* —

# Дифференцированный подход к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Д.А.Напалков

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

## Резюме

В данном обзоре литературы приводится современный анализ к медикаментозным подходам в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждается целесообразность применения с этой целью антиагрегантов и статинов, а также новые данные о возможностях профилактики инсульта и инфаркта при включении в схемы антигипертензивной терапии антагониста кальция амлодипина.

**Ключевые слова:** профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, антиагрегантная терапия, гиполипидемическая терапия, антигипертензивная терапия, амлодипин.

## A differentiated approach to the primary prevention of cardiovascular disease

DA Napalkov

## Summary

The review of literature shows the modern analysis of medical approaches for cardiovascular disease primary prevention. We have been discussing the necessity of antiaggregant and statin therapy in such cases and also studying new results of involving antihypertensive therapy (calcium antagonist – amlodipine) to prevent stroke and heart attack.

**Key words:** prevention of cardiovascular disease, antiaggregant therapy, cholesterol-lowering treatment, antihypertensive therapy, amlodipine.

## Сведения об авторе

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

По вопросу первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которая в условиях сокращения бюджетного финансирования здравоохранения обретает особую значимость, написано много статей и выпущены разные клинические рекомендации. Ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что модификация образа жизни (физическая активность, правильное питание, поддержание нормальной массы тела, ограничение употребления алкоголя, отказ от курения), включенная во все кардиологические рекомендации, является системообразующей основой любой кардиоваскулярной профилактики, поэтому в данной статье мы позволим себе не касаться этой темы. Нашей задачей будет разобраться в возможностях медикаментозной профилактики инфарктов и инсультов у пациентов, пока что лишь имеющих повышенный риск возникновения данных событий. И в этой связи, как нам кажется, будет уместно поговорить о применении антиагрегантов, гиполипидемических и антигипертензивных препаратов (АГП).

## Антиагрегантная терапия

В Европейских рекомендациях 2012 г. по профилактике ССЗ в клинической практике (European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice) [1] четко сказано, что ацетилсалициловую кислоту (АСК) и клопидогрел нецелесообразно применять у лиц без верифицированных ССЗ из-за неоднозначной эффективности и риска развития геморрагических осложнений (класс рекомендаций – III, уровень доказательности – В). Эта позиция полностью поддерживается и российскими экспертами, хотя, возможно, именно дифференцированный подход в антиагрегантной терапии является наиболее адекватным с точки зрения снижения сердечно-сосудистых рисков первых событий.

Данной точки зрения придерживаются и авторы крупного метаанализа, в который было включено 9 исследований (PHS, BDT, TPT, HOT, PPP, WHS, POPADAD, JPAD, AAA), проводившихся в период с 1988 по 2010 г. и объединивших в общей сложности более 100 тыс. пациентов [2]. В данные исследования включались пациенты без верифицированных ССЗ, в три последних исследования включались больные с сахарным диабетом (СД).

В общей сложности было зарегистрировано 2029 крупных сердечно-сосудистых событий у 52 145 (3,86%) пациентов, получавших АСК, и 2099 событий у 50 476 (4,16%) пациентов, получавших плацебо либо находившихся в

контрольной группе. Таким образом, число крупных событий в группе АСК было достоверно ниже на 10% ( $p < 0,001$ ). Однако в абсолютных цифрах данные результаты выглядели более скромно: снижение абсолютного риска на 0,39% за 6,9 года приема АСК и число пролеченных АСК больных для предотвращения одного крупного сердечно-сосудистого события составило 253. Фатальные и нефатальные инфаркты миокарда (ИМ) были зарегистрированы у 1,9% пациентов в группе АСК и у 2,13% в группах плацебо или контроля. Таким образом, риск ИМ был ниже в группе терапии АСК на 14%, но не достигал статистической значимости ( $p = 0,06$ ). Инсульты были отмечены у 1,42% пациентов в группе АСК и у 1,48% пациентов в группах плацебо или контроля. Сделан вывод о том, что снижение относительного риска (ОР) инсульта на 6% достоверно ( $p = 0,31$ ). При разделении общего числа инсультов на ишемические и геморрагические оказалось, что в группе АСК отмечено недостоверное снижение на 13% ( $p = 0,09$ ) ОР ишемического инсульта в сочетании с достоверным повышением риска геморрагического инсульта на 35% ( $p = 0,04$ ). АСК также недостоверно снижала показатели общей (на 6%) и сердечно-сосудистой (на 1%) смертности.

Товоря о широком использовании антиагрегантов, следует отметить, что помимо эффективности существует также и проблема безопасности. В группе АСК число крупных кровотечений было достоверно выше, чем в группах плацебо и контроля, на 62% (!), при этом число желудочно-кишечных кровотечений также было достоверно выше на 29% ( $p < 0,001$ ).

Несмотря на то, что в исследованиях, включенных в данный метаанализ, использовались разные схемы назначения АСК (от 100 мг через день до 500 мг ежедневно), не было выявлено взаимосвязей между дозой АСК, числом кровотечений и числом сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, рутинное применение АСК у лиц без клинически манифестировавших ССЗ приводит к недостоверному снижению риска ишемических событий, но достоверному возрастанию риска геморрагических событий.

Ограничением данного метаанализа является общий подход к оценке слишком «разношерстной» популяции пациентов. В связи с этим, на наш взгляд, с уважением и вниманием мы должны быть ознакомлены и с альтернативной точкой зрения: АСК не нужна всем подряд для первичной профилактики, но может использоваться в особых группах риска. Именно такой позиции придержи-

Таблица 1. Эффективность статинов в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, по данным метаанализов

Автор, год	Крупные коронарные события (включая инфаркты и сердечно-сосудистую смерть)			Инсульты (фатальные и нефатальные)		
	Число исследований	Снижение ОР, %	95% ДИ	Число исследований	Снижение ОР, %	95% ДИ
E. Mills и соавт., 2008	17	-15	0,77–0,95	18	-12	0,78–1,00
J. Brugts и соавт., 2009	8	-27	0,63–0,85	9	-19	0,71–0,93
F. Taylor и соавт., 2011	10	-28	0,65–0,79	7	-22	0,65–0,94

Таблица 2. Характеристика исследований с амлодипином, включенных в метаанализ J. Wang и соавт. [14]

Исследование	Пациенты, n	Основные критерии			Первичная конечная точка	Антигипертензивная терапия
		Возраст, лет	САД/ДАД, мм рт. ст.	Заболевания или ФР		
ALLHAT, двойное слепое	33 357	55 и старше	140–180/90–110 или $\leq$ 160/100 на фоне лечения	1 ФР	Коронарная смерть + ИМ	Амлодипин (2,5–10 мг), лизиноприл (10–40 мг) или хлорталидон (12,5–25 мг)
ASCOT, открытое	19 257	40–79	$\geq$ 160/100 или $\geq$ 140/90 на фоне лечения	3 ФР	Коронарная смерть + ИМ	Амлодипин (5–10 мг) или ателолол (50–100 мг)
CAMELOT, двойное слепое	1991	30–70	Нелеченая АГ или $\leq$ 100 на фоне лечения	ИБС (стеноз $>$ 20%)	Сердечно-сосудистая смерть + ИМ + внезапная остановка сердца + стенокардия + коронарная реваскуляризация + сердечная недостаточность + инсульт + заболевание периферических сосудов	Амлодипин (5–10 мг), эналаприл (10–20 мг) или плацебо
PREVENT, двойное слепое	825	30–80	Нелеченая АГ или $<$ 95 на фоне лечения	ИБС (стеноз $\geq$ 30%)	Выраженность коронарного атеросклероза	Амлодипин (5–10 мг) или плацебо
IDNT, двойное слепое	1715	30–70	$\geq$ 135/85 мм рт. ст. или леченая АГ	СД типа 2 + нефропатия	Смерть по любой причине + терминальная почечная недостаточность + удвоение уровня креатинина плазмы	Амлодипин (2,5–10 мг), ирбесартан (75–300 мг) или плацебо
VALUE, двойное слепое	15 245	50 и старше	160–210/ $\geq$ 115 или $\leq$ 210/115 на фоне лечения	ССЗ или ФР	ИМ + сердечная недостаточность	Амлодипин (5–10 мг) или валсартан (80–160 мг)
CASE-J, открытое	4703	20–85	Моложе 70 лет – $\geq$ 140/90 или 70 лет и старше – $\geq$ 160/90	1 заболевание или ФР	Сердечно-сосудистая смерть + ИМ + стенокардия + коронарная реваскуляризация + сердечная недостаточность + инсульт/ТИА*	Амлодипин (2,5–10 мг) или кандесартан (4–12 мг)

\*ТИА – транзиторная ишемическая атака.

живаются Американские рекомендации по применению АСК для первичной профилактики – U.S. Preventive Services Task Force [3].

В соответствии с данными рекомендациями АСК желательно назначать мужчинам в возрасте 45–79 лет для снижения повышенного риска развития ИМ и женщинам в возрасте 55–79 лет для снижения повышенного риска развития инсульта. При этом рекомендуется рассчитывать 10-летний риск ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин (калькулятор онлайн: <http://hp2010.nhlbihin.net/atp-ii/calculator.asp>) и 10-летний риск инсульта у женщин (калькулятор онлайн: <http://www.westernstroke.org>). Отдельно следует заметить, что факторами риска (ФР) ИБС для мужчин считаются возраст, наличие СД, уровень общего холестерина, уровень липопротеидов высокой плотности, высокое артериальное давление (АД) и курение. К основным ФР инсульта у женщин относят возраст, наличие фибрилляции предсердий, ИБС, гипертрофию левого желудочка, высокое АД, курение и СД.

В данных рекомендациях сделан особый акцент на нежелательности сопутствующего приема АСК и нестероид-

ных противовоспалительных средств. В этом случае геморрагические риски однозначно превышают пользу от профилактики АСК ишемических событий.

Таким образом, можно констатировать, что в мировом сообществе нет универсального взгляда на целесообразность назначения АСК для первичной профилактики ССЗ. В существующих условиях практикующий врач может строго следовать тексту Национальных (а также Европейских) рекомендаций, т.е. не назначать АСК никогда без наличия верифицированных ССЗ, либо, что маловероятно в рутинной клинической практике, но более логично для стационаров и университетских клиник, индивидуально рассчитывать риски и приходить к персонифицированному решению в каждом конкретном случае.

### Гиполипидемическая терапия

В Европейских рекомендациях по первичной профилактике ССЗ четко указывается на роль статинов в коррекции дислипидемии и их влияние на прогноз пациентов. Всеобъемлющий обзор по данной проблематике был опубликован A.Schaink [4]. В нем была предпринята по-

пытка обобщить данные метаанализов, обладающих достаточной репрезентативностью и уровнем доказательности, к которым автору удалось отнести три работы E.Mills и соавт. (20 исследований, 65 261 пациент, у более 50% пациентов – отсутствие ССЗ в анамнезе) [5], J.Vrugts и соавт. (10 исследований, 70 388 пациентов, 80% пациентов и более без верифицированных ССЗ) [6] и F.Taylor и соавт. (14 исследований, 34 272 пациента, 10% пациентов и менее с наличием ССЗ в анамнезе) [7].

Во всех трех метаанализах была убедительно показана эффективность статинов в профилактике ИМ и инсульта (табл. 1).

Имеющиеся во всех Национальных рекомендациях таблицы расчета индивидуального сердечно-сосудистого риска (для нашей страны – SCORE) и подходов к принятию решения о начале гиполипидемической терапии позволяют в каждом конкретном случае решить вопрос о необходимости немедленного начала гиполипидемической терапии статинами либо о возможности использования немедикаментозных способов коррекции нарушений липидного обмена.

### Антигипертензивная терапия

Всем хорошо известны ключевые классы АГП 1-й линии, представленных в разных Национальных рекомендациях: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), сартаны, антагонисты кальция (АК), диуретики и  $\beta$ -адреноблокаторы –  $\beta$ -АБ (последние – не во всех). Общеизвестно также, что с точки зрения мощности антигипертензивного эффекта все классы препаратов достоверно не отличаются друг от друга. Но в последние годы поднимается серьезный вопрос о дополнительных (по аналогии с классом статинов их можно назвать плейотропными) эффектах, лежащих за пределами собственно снижения АД.

Относительно недавно был опубликован метаанализ A.Fretheim и соавт., в котором предпринята попытка сравнить разные классы АГП [8]. Анализ 25 исследований показал, что основные АГП не различаются между собой по влиянию на показатель общей смертности, за исключением пары сравнения «атенолол – сартаны», в которой  $\beta$ -АБ оказался достоверно хуже на 14%. ИАПФ уступили АК в сфере профилактики инсультов на 19%, но превзошли их по предотвращению развития сердечной недостаточности на 18%. Диуретики достоверно лучше снижали риск развития ИМ в сравнении с  $\beta$ -АБ – на 18% и риск развития сердечной недостаточности в сравнении с АК и  $\beta$ -АБ – на 27%. В то же время риск развития СД на фоне приема тиазидных диуретиков достоверно увеличивается на 43% в сравнении с ИАПФ и на 27% в сравнении с АК.

Таким образом, в целом различия между группами препаратов минимальны и не позволяют выделить какой-либо класс АГП как наилучший. В то же время в клинической практике каждый день врачам приходится сталкиваться с необходимостью выбора, который отчасти может быть основан на собственном опыте применения тех или иных лекарств, а отчасти, в отсутствие новых исследований по артериальной гипертензии (АГ), – на данных метаанализов и систематических обзоров уже давно опубликованных результатов, переосмысление которых в новом формате позволяет нам прояснить для себя ряд клинических вопросов.

### Амлодипин – АК с большой доказательной базой

В качестве антигипертензивной терапии амлодипин успешно используется уже более 20 лет. Наиболее убедительными доказательствами его эффективности в сравнении с другими препаратами стали результаты исследований ALLHAT [9], VALUE [10] и ASCOT [11], в которых применялся оригинальный амлодипин – препарат Норваск компании Pfizer.

В ходе 6-летнего наблюдения за пациентами с АГ в возрасте старше 55 лет в рамках исследования ALLHAT было показано сопоставимое влияние на первичную конечную точку (фатальная ИБС и нефатальный ИМ) на фоне лечения амлодипином, лизиноприлом и доксазолином. В исследовании VALUE (n=15 245) валсартан продемонстрировал аналогичное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в сравнении с амлодипином. Тем не менее терапия амлодипином сопровождалась большим снижением риска развития ИМ на 19% ( $p=0,02$ ) и инсульта на 15% ( $p=0,08$ ). В исследовании ASCOT амлодипин в комбинации с периндоприлом «переиграл по всем статьям» (имеются в виду вторичные конечные точки) теперь уже явно устаревшую комбинацию атенолол + тиазидный диуретик: общая смертность – ниже на 11%, сердечно-сосудистая смертность – на 24%, число инсультов – на 23%, число коронарных событий – на 13%. В группе амлодипин + периндоприл был также отмечен более выраженный собственно антигипертензивный эффект.

Амлодипин был одним из немногих АГП, изучавшихся с точки зрения замедления прогрессирования атеросклероза. Сначала было проведено исследование PREVENT, в которое были включены 825 пациентов с подтвержденным атеросклерозом по данным коронароангиографии, получавших лечение амлодипином или плацебо в течение 1,5 года. У пациентов в группе амлодипина по итогам лечения были отмечены более низкие показатели толщины слоя интима–медиа сонных артерий (без значимых различий показателей коронарного атеросклероза), и при этом было отмечено достоверно меньшее число случаев нестабильной стенокардии и коронарной реваскуляризации [12].

Несколько позже в исследовании CAMELOT почти 2 тыс. пациентов с документированной по данным коронарографии ИБС были рандомизированы в группы лечения эналаприлом, амлодипином и плацебо [13]. Число фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в группе амлодипина в сравнении с плацебо оказалось достоверно ниже на 31% при отсутствии достоверных различий частоты достижения первичной конечной точки в ходе сравнения групп эналаприл vs плацебо и амлодипин vs эналаприл. Кроме того, в проведенном субисследовании (n=274) с определением прогрессии коронарного атеросклероза было показано достоверное увеличение объема атеромы в коронарных артериях в группах плацебо (на 3,1%;  $p=0,001$ ) и эналаприла (на 1,9%;  $p=0,08$ ) при отсутствии статистически значимого ухудшения атеросклеротического процесса в группе амлодипина (на 1,3%;  $p=0,31$ ).

### Профилактика инфаркта и инсульта: амлодипин в сравнении с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы

В 2007 г. J. Wang и соавт. опубликовали интересный метаанализ, в котором постарались сравнить имеющиеся данные по влиянию амлодипина (как наиболее востребованного в ходе клинических исследований препарата из группы АК), ИАПФ и сартанов на риски развития инфарктов и инсультов у пациентов, не имеющих в анамнезе подобных сердечно-сосудистых событий [14].

В данный анализ было включено 7 исследований (n=78 323), подробная характеристика которых представлена в табл. 2.

Результаты метаанализа показали, что амлодипин достоверно лучше защищал пациентов от развития инфаркта и инсульта, чем все остальные классы АГП в целом: для инсульта отношение шансов – 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,75–0,87;  $p<0,0001$ ; для инфаркта отношение шансов – 0,93; 95% ДИ 0,87–0,99;  $p=0,03$ . Тем не менее авторы подчеркивают, что способность амлодипина предотвращать развитие инсульта существенно более значима, чем способность пред-

отвращать инфаркт (снижение риска на 19% против 7%). Профилактика первичного инсульта с помощью амлодипина была достоверно более эффективна в сравнении с ИАПФ (на 18%;  $p=0,004$ ) и сартанами (на 16%;  $p=0,02$ ). Профилактика первичного инфаркта с помощью амлодипина была достоверно более эффективна в сравнении с сартанами (на 17%;  $p=0,01$ ), но сопоставима с ИАПФ ( $p=0,88$ ).

Выявленные закономерности позволяют в настоящее время рассматривать амлодипин необходимым компонентом комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, имеющих высокий риск развития инфарктов и инсультов.

### Заключение

Первичная профилактика ССЗ – спектр мероприятий очень эффективных (немедикаментозных и медикаментозных), но не всегда проводящихся в должном объеме. Если однозначного суждения по вопросу о целесообразности назначения антиагрегантов в рутинной клинической практике для первичной профилактики ишемических событий в настоящее время нет, и врач может выбирать разные точки зрения, ссылаясь на различные рекомендации, то применение статинов, особенно у пациентов с умеренным, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, однозначно защищает пациентов от развития инфарктов и инсультов в будущем. Точно так же, как и включение в комплексную антигипертензивную терапию у данной категории пациентов представителя группы АК амлодипина, особенно с целью профилактики развития первого инсульта.

### Литература

1. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–701.
2. Berger JS, Lala A, Krantz MJ et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2011; 162: 115–24 e2.
3. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 150: 405–10.
4. Shaink A. The Effectiveness of statins for primary prevention: a rapid review. 2013; p. 1–23.
5. Mills EJ, Rachlis B, Wu P et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65 000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (22): 1769–81.
6. Bruggs J, Yetgin T, Hoeks S et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: 36.
7. Taylor F, Ward K, Moore TH et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2011; CD004816.
8. Frettheim A, Odgaard-Jensen J, Brors O et al. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. *BMC Medicine* 2012; 10: 33.
9. The ALLHAT Officers and Coordinators 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. *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
10. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
11. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
12. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
13. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al for the 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: 2217–26.
14. Wang JG, Li Y, Franklin SS, Safar M. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension* 2007; 50: 181–8.

# Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике

Т.В.Фофанова<sup>1</sup>, Ф.Т.Агеев<sup>1</sup>, М.Д.Смирнова<sup>1</sup>, О.Н.Свирида<sup>1</sup>, А.Е.Кузьмина<sup>1</sup>, А.Ш.Тхостов<sup>2</sup>, А.С.Нелюбина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-диспансерный отдел ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России;

<sup>2</sup>Кафедра нейро- и патопсихологии ФГОУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова

## Резюме

**Цель.** Апробировать отечественный опросник приверженности терапии у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторных условиях.

**Материал и методы.** В исследование были включены 60 больных артериальной гипертензией 1–2-й степени в возрасте 45–75 лет. Проводилось общеклиническое обследование, измерение офисного артериального давления, биохимический анализ крови, анкетирование (госпитальная шкала депрессии и тревоги HADS, тест Мориски–Грина – он же шкала комплаентности Мориски–Грина – 4-item Medication Adherence Report Scale – MARS), отечественный опросник приверженности терапии, анализ оценки качества жизни по визуально-аналоговой шкале, подсчет количества таблеток, принятых пациентом, выдача и анализ возвращенных дневников самоконтроля. Итоговую выборку составили 43 пациента.

**Результаты.** Отечественный опросник показал статистически значимую корреляцию данных с показателями приверженности по тесту Мориски–Грина, а также по показателю приверженности, рассчитанному на основе количества принятых пациентом таблеток из выданных врачом блистеров.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, оценка приверженности терапии, апробация опросника.

## National questionnaire of treatment compliance: testing and application in outpatient practice.

T.V.Fofanova, F.T.Ageev, M.D.Smirnova, O.N.Svirida, A.E.Kuzmina, A.Sh.Tbostov, A.S.Nelyubina

## Summary

**Objective.** The aim is to test national questionnaire of treatment compliance of patients with arterial hypertension in the outpatient setting.

**Materials and methods.** The study enrolled 60 patients with stages 1 and 2 arterial hypertension at the age of 45–75 years. We made general clinical examination, measurement of office blood pressure (BP) and biochemical blood assay, run questionnaire survey (hospital anxiety and depression scale (HADS), Morisky–Green test (4-item Medication Adherence Report Scale – MARS), national questionnaire of treatment compliance, assessment of quality of life using Visual Analogue Scale (VAS), calculated the number of pills taken by the patient, issuance and the analysis of returned diaries for self-monitoring. Total sampling was accounted for 43 patients.

**Results.** National enquirer demonstrates statistically significant correlation of results compared to the results of treatment compliance, using Morisky–Green test, and compared to the index commitment based on the total number of pills taken by the patient from the blisters which had been prescribed by the doctor.

**Key words:** arterial hypertension, treatment compliance, testing of enquirer.

## Сведения об авторах

Фофанова Татьяна Вениаминовна – ст. науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: tfofanova@yandex.ru

Агеев Фаиль Таитович – рук. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: ageev@cardiolog.ru

Смирнова Мария Дмитриевна – науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: naliya1@yandex.ru

Свирида Ольга Николаевна – мл. науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Кузьмина Алла Евгеньевна – ст. науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Тхостов Александр Шамильевич – зав. каф. нейро- и патопсихологии ФГОУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова

Нелюбина Анна Сергеевна – сотр. каф. нейро- и патопсихологии ФГОУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова

Длительное лечение и ведение пациентов с артериальной гипертензией (АГ) по-прежнему является достаточно сложной задачей во всем мире. При наличии высокоэффективных антигипертензивных препаратов и назначении их в адекватных комбинациях на первый план выходит недостаточная приверженность пациентов проводимой медикаментозной терапии. Приверженность терапии – это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни. Приверженность лечению считается неудовлетворительной в том случае, когда пациент принимает 80% и менее или 120% и более доз назначенных на длительный период медикаментов [1]. Прием некорректной дозы рекомендованных препаратов или их прием в некорректное время, пропуски в приеме препаратов представляют собой разные формы нарушения приверженности. Сюда же относится вариант приема пациентом большего количества препаратов, чем рекомендовано. Известно, что только 50% пациентов, имеющих хронические заболевания, привержены лечебным рекомендациям, в то же время высокая приверженность лечению достоверно положительно влияет на выживаемость пациентов, имеющих хронические заболевания [2]. Одним из ключевых звеньев оценки уровня приверженности терапии является применение опросников, которые пациент заполняет на приеме у врача. Опросники, как правило, содержат небольшое количество вопросов-утверждений о том, считает ли пациент

возможным пропустить прием лекарства, уменьшить дозу, видит ли связь между приемом препарата и болезненными симптомами, опасается ли вредного воздействия лекарств, удовлетворен ли качеством лечения и т.д. В амбулаторной практике широко распространение получил опросник Мориски–Грина (он же шкала комплаентности Мориски–Грина – 4-item Medication Adherence Report Scale – MARS) [3], содержащий 4 вопроса по поводу приема препаратов:

- 1) Забывали ли Вы когда-либо принять препараты? (забывал – 0, не забывал – 1);
- 2) Относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? (да – 0, нет – 1);
- 3) Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? (пропускаю – 0, не пропускаю – 1);
- 4) Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарства, не пропускаете ли Вы следующий прием? (пропускаю – 0, не пропускаю – 1).

Пациент должен самостоятельно ответить на вопросы, выбирая один ответ из двух вариантов. При обработке подсчитывается суммарный балл. Комплаентными считаются больные, набравшие 4 балла.

При этом, будучи переводным, опросник Мориски–Грина недостаточно адаптирован для русскоязычного пользователя. В настоящее время наблюдается дефицит отечественных или адаптированных к российской выборке западных опросников для оценки приверженности медикаментозной терапии, которые помогли бы не только пред-

сказывать поведение пациента относительно приема лекарств, но и быстро и экономично оценивать степень его приверженности проводимой терапии. Важной также, на наш взгляд, при создании опросника приверженности является возможность отследить ошибочные представления пациента о лечении (его изменениях, прекращении), которые мотивируют поведение больного.

Нами проведена работа по созданию и апробации пилотной версии отечественного опросника приверженности медикаментозной терапии.

### Материалы и методы

В рамках исследования ВОПРОС (ВОзможности Повышения Приверженности терапии БОльных АГ в амбулаторных условиях), выполненного в научно-диспансерном отделе НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК [4], нами была проведена апробация отечественного опросника приверженности терапии. В исследование были включены 60 больных АГ 1–2-й степени от 45 до 75 лет. Критериями исключения были инфаркт миокарда или инсульт, перенесенные менее 3 мес назад, острый коронарный синдром, выраженные нарушения функции печени и почек, симптоматическая АГ, злокачественные новообразования, хронические обструктивные заболевания легких (в стадии обострения).

Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее осмотр, сбор анамнеза, электрокардиографию, измерение офисного артериального давления (АД), биохимический анализ крови. Больным также предлагался для заполнения ряд опросников: визуально-аналоговая шкала оценки качества жизни, тест Мориски–Грина и разработанный нами **отечественный опросник для оценки приверженности терапии**. Текст опросника приверженности медикаментозной терапии составил пять утверждений с четырьмя вариантами ответов, соответствующих четырем степеням приверженности: очень высокой, высокой, средней и низкой. В каждом утверждении пациент мог выбрать только один вариант ответа. Вариант ответа, соответствующий очень высокой степени приверженности, оценивается в 3 балла; вариант, отнесенный к высокой степени приверженности, – 2 балла; средней степени приверженности – 1 балл и вариант, отнесенный к низкой степени приверженности, – 0 баллов. Опросник предполагает интегральный показатель – это сумма баллов по всем пунктам. Пациент может набрать максимум 15 баллов, минимум – 0 баллов. Далее представлен текст апробируемого опросника.

«Уважаемый пациент! Внимательно прочитайте предложенные утверждения и выберите только **один вариант ответа**. Старайтесь отвечать честно. Данная информация нужна врачу, чтобы правильно оценить ситуацию и подобрать подходящее Вам лечение».

Утверждения:

1. Иногда я могу сделать перерыв в приеме лекарств, назначенных мне для ежедневного употребления, на:

- а) один день;
- б) два дня;
- в) три дня;
- г) принимаю каждый день.

2. Если я забываю принять лекарство, то в следующий прием выпиваю две дозы:

- а) да, довольно часто;
- б) иногда;
- в) только в крайнем случае;
- г) нет.

3. Я принимаю лекарства:

- а) постоянно;
- б) при плохом самочувствии;
- в) пропиваю курсами;
- г) в крайнем случае.

4. Я меняю прописанную дозировку/кратность приема лекарства:

- а) начинаю принимать, как назначено, потом меняю под себя;
- б) сокращаю дозу, когда становится лучше;
- в) меняю (увеличиваю/уменьшаю) дозировку по самочувствию;
- г) принимаю прописанную дозировку, независимо от самочувствия.

5. Я прекращаю прием лекарства, когда:

- а) чувствую, что выздоровел;
- б) уходят боли, дискомфорт;
- в) лекарство отменит врач;
- г) оно мне не помогает.

С целью валидизации данного опросника приверженности пациента терапии каждое утверждение в отдельности и общий показатель приверженности (сумма баллов по всем утверждениям) сравнивались со следующими показателями:

- уровень приверженности, определенный по опроснику Мориски–Грина;
- степень приверженности, определенная путем подсчета таблеток, которая определялась по формуле: приверженность = (реальное число принятых таблеток/ожидаемое число принятых таблеток) × 100%. Считается, что на удовлетворительную приверженность лечению, оцененную данным методом, указывают 80% и более;
- достижение целевого уровня АД на фоне приема антигипертензивных препаратов.

### Дизайн исследования

На 1-м визите больным назначался лозартан в дозе 50 мг/сут, на 2-м визите при необходимости доза увеличивалась и/или к терапии присоединялся гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут. Базовая терапия оставалась неизменной. Препараты выдавались пациентам бесплатно с просьбой принести использованные блистеры на следующий прием, независимо от того, остались еще неиспользованные таблетки или нет.

Для статистического анализа данных использовалась программа компьютерного анализа данных SPSS Statistics 17.0. Из-за маленькой выборки были применены непараметрический корреляционный анализ Спирмена и критерий Альфа Кронбаха для проверки согласованности данных опросника.

### Результаты и обсуждение

Итоговую выборку пациентов, получивших апробируемый опросник и контрольный опросник Мориски–Грина для оценки приверженности, составили 43 пациента. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При помощи непараметрического корреляционного анализа Спирмена была построена матрица интеркорреляций для оценки внутренней согласованности утверждений опросника (табл. 2). При анализе выяснилось, что утверждение №2 имеет отрицательную корреляцию с утверждением №5 и должно быть исключено. Данное утверждение в большей степени относится к грамотности пациента относительно лечения. Необходимо отметить, что утверждение №4 апробируемого опросника коррелирует с показателем приверженности по тесту Мориски–Грина (0,34 при  $p < 0,05$ ), а внутри опросника – только с первым утверждением, касающимся допустимого пациентом количества пропусков приема лекарств (0,37 при  $p < 0,01$ ), и общим показателем приверженности апробируемого опросника (0,59 при  $p < 0,01$ ). Возможно, целесообразнее будет изменить формулировки вариантов ответов так, чтобы остальные утверждения опросника также коррелировали с ним. Остальные утверждения взаимно статистически значимо коррелируют друг с другом.

После исключения из исследования утверждения №2 мы проверили утверждения опросника на согласованность. Для этого использовался критерий Альфа Кронбаха.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатели	M±m
Возраст, лет	62,2±1,4
Пол (мужской/женский)	31/12
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,6±0,8
АД систолическое, мм рт. ст.	147,2±2,5
АД диастолическое, мм рт. ст.	88,5±1,8
ЧСС, уд/мин	70,8±1,5
Длительность АГ	11,8±2,0

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Матрица интеркорреляций

Утверждение		Утверждение					Общий показатель
		1	2	3	4	5	
1	Кoeffициент корреляции значений (1-сторон.), n	1,000	0,069	0,312*	0,366**	0,317*	0,764**
			0,330	0,021	0,008	0,019	0,000
		43	43	43	43	43	43
2		0,069	1,000	0,059	0,240	-0,274*	0,195
		0,330		0,353	0,063	0,038	0,105
		43	43	43	43	43	43
3		0,312*	0,059	1,000	-0,49	0,259*	0,575**
		0,021	0,353		0,378	0,047	0,000
		43	43	43	43	43	43
4		0,366**	0,240	-0,049	1,000	0,119	0,588**
		0,08	0,063	0,378		0,227	0,000
		43	43	43	43	43	43
5		0,317*	-0,274*	0,259*	0,119	1,000	0,574**
		0,019	0,038	0,047	0,227		0,000
		43	43	43	43	43	43
Общий показатель		0,764**	0,195	0,575**	0,588**	0,574**	1,000
		0,000	0,105	0,000	0,000	0,000	
		43	43	43	43	43	43

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

Таблица 3. Коэффициент Альфа Кронбаха (статистика пригодности)

Коэффициент Альфа Кронбаха	Количество пунктов
0,504	4

Данные по четырем утверждениям апробируемого опросника в достаточной мере согласуются, что подтверждается коэффициентом Альфа Кронбаха, равным 0,5 (табл. 3).

### Анализ сопоставимости данных апробируемого опросника и опросника Мориски–Грина

Для проверки валидности апробируемого опросника использовался опросник Мориски–Грина. Общий показатель приверженности по предлагаемому авторами опроснику статистически значимо коррелирует с показателем приверженности по шкале Мориски–Грина (0,63 при  $p < 0,01$ ). Данный результат позволяет говорить о достаточной валидности апробируемого отечественного опросника.

Корреляции каждого утверждения с общим показателем приверженности по шкале комплаентности Мориски–Грина представлены в табл. 4, из которой видно, что каждый из пунктов опросника, исключая №2, имеет статистически значимые корреляции с показателем приверженности по шкале Мориски–Грина: пункты №1 (0,5) и №3 (0,5) – на уровне значимости  $p < 0,01$ , а пункты №4 (0,3) и №5 (0,3) – на уровне значимости  $p < 0,05$ .

женности по шкале Мориски–Грина: пункты №1 (0,5) и №3 (0,5) – на уровне значимости  $p < 0,01$ , а пункты №4 (0,3) и №5 (0,3) – на уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Анализ сопоставимости показателей приверженности терапии, определенной с помощью апробируемого опросника и подсчета количества таблеток

Данные апробируемого опросника сравнивались как с количеством принятых пациентом таблеток, выраженным в процентах, так и с данными контрольного опросника приверженности терапии (Мориски–Грина).

При коррелировании данных о приеме лекарства посредством подсчета оставшихся таблеток в блистере с пунктами тестируемого опросника интересно, что есть отрицательная статистически значимая связь между пунктом №2 и процентом принятых таблеток (-0,42 при  $p < 0,01$ ). То есть, чем больше таблеток принял пациент, тем более неадекватно (с точки зрения правильного понимания терапии) он ответил на утверждение: «Если я забываю принять лекарство, то в следующий раз принимаю двойную дозу».

В то же время корреляций между количеством принятых лекарств и данными шкалы Мориски–Грина на исходном визите выявлено не было.

Таблица 4. Данные корреляционного анализа между отечественным опросником и опросником Мориски–Грина

		Тест Мориски–Грина*	Утверждение №					Общий показатель***
			1**	2	3	4	5	
Тест Мориски–Грина	Коэффициент корреляции значений (1-сторон.), $p$	1,000	0,473**	0,191	0,497**	0,344*	0,287*	0,630**
			0,001	0,109	0,000	0,013	0,031	0,000
	43	43	43	43	43	43	43	43

\*Показатель по шкале комплаентности Мориски–Грина; \*\*номер утверждений в апробируемом опроснике; \*\*\*общий показатель приверженности в апробируемом опроснике.

По результатам 2-го визита были выявлены статистически значимые корреляции между показателем приверженности по тесту Мориски–Грина (0,4 при  $p < 0,01$ ) и утверждением №1 апробируемого опросника (0,4 при  $p < 0,01$ ), а также процентом использованных таблеток в блистере. То есть, количество принятых (использованных) таблеток положительно коррелировало с общим показателем приверженности (по тесту Мориски–Грина) и осознанием пациентом необходимости принимать назначенные врачом препараты ежедневно (или с пропуском в один день).

#### Анализ сопоставления данных опросников приверженности с достижением целевых уровней АД и терапии

В исследовании было проанализировано сопоставление данных опросника и достижение целевых уровней АД. Необходимо отметить, что корреляции между опросниками для оценки приверженности (как апробируемого, так и контрольного) с достижением целевого уровня АД выявлено не было. Также не было получено статистически значимых корреляций между достижением целевых уровней АД и процентом использованных таблеток в блистере. Это говорит о том, что, возможно, представление о цели терапии не подходит для оценки приверженности.

#### Выводы

1. Утверждения №1, 3, 4 и 5 апробируемого отечественного опросника внутренне согласованы и достаточно согласованы со шкалой приверженности Мориски–Грина.
2. Второй пункт опросника требует исключения или замены ввиду своей малой согласованности с остальными утверждениями.
3. Данные приверженности по апробируемому опроснику так же, как по опроснику-аналогу, не коррелируют с достижением целевых уровней АД.
4. Целесообразно проведение апробации опросника на большей выборке пациентов, а также апробировать его при участии пациентов других нозологических групп с целью проверки его надежности.

#### Литература

1. ВОЗ World Health Organisation. Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva 2003; <http://www.who.int>
2. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15–20.
3. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67–74.
4. Смирнова МД, Цагарелишвили Е.В., Азеев Ф.Т. и др. Наличие домашнего тонометра как фактор, повышающий приверженность терапии больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. *Системные гипертензии*. 2012; 4.

— \* —

# Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (препарат Престанс) у больных артериальной гипертензией во время летней жары

И.Е.Чазова<sup>1</sup>, Ф.Т.Агеев<sup>1</sup>, М.Д.Смирнова<sup>1</sup>, Н.В.Агеева<sup>1</sup>, Т.В.Фофанова<sup>1</sup>, О.Н.Свирида<sup>1</sup>, Г.В.Михайлов<sup>1</sup>, А.М.Левин, Б.А.Ревич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-диспансерный отдел ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России;

<sup>2</sup>Центр демографии и экологии человека Института народнохозяйственного прогнозирования РАН

## Резюме

**Актуальность.** Влияние медикаментозных препаратов на адаптацию к аномальным температурам – один из важнейших вопросов, поставленных перед практической медициной волнами жары последних лет. Один из спорных моментов – безопасность использования во время аномальной жары блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

**Цель работы** – оценить эффективность и безопасность фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина (препарат Престанс, компания Сервье) у больных артериальной гипертензией (АГ) в период летней жары и влияние препарата на механизмы адаптации к аномально высоким температурам.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 165 больных АГ 1–2-й степени со средним (69 человек) и высоким/очень высоким (91 человек) риском сердечно-сосудистых осложнений: 69 мужчин и 96 женщин, проживающих в Москве, Московской и Ивановской областях. Всем пациентам проводилось измерение офисного артериального давления (АД), биохимический анализ крови, оценка гематокрита, анкетирование: визуально-аналоговая шкала, опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары, тест приверженности лечению Мориски–Грина, 30 больным определялась скорость пульсовой волны. Первый визит проводился в первой половине июня 2013 г., второй – во время жары (июль 2013 г.), третий – в сентябре 2013 г.

**Результаты.** В ходе исследования систолическое и диастолическое АД снижались ( $p < 0,00001$ ), целевого уровня систолического и диастолического АД достигли 73,9% (41,9% – на 2-м визите). Был отмечен прирост баллов по визуально-аналоговой шкале, рост приверженности терапии: по опроснику Мориски–Грина – с  $2,24 \pm 1,43$  (Ме 2,0) до  $3,26 \pm 0,91$  на 2-м визите и до  $3,49 \pm 0,91$  (Ме 4,0) на 3-м визите, увеличение уровня калия ( $p = 0,0056$ ), снижение натрия ( $p = 0,00042$ ), креатинина ( $p = 0,018$ ), общего холестерина ( $p < 0,00001$ ), триглицеридов ( $p = 0,027$ ), глюкозы ( $p = 0,0035$ ). К 3-му визиту отмечалось снижение скорости пульсовой волны и гематокрита.

**Заключение.** Терапия Престансом в период летней жары показала себя эффективным и безопасным средством лечения больных АГ, хорошо переносилась, без явлений гипотонии и негативных электролитных сдвигов, свойственных реакции организма на жару. Улучшение адаптивной реакции организма проявлялось улучшением эластических свойств артерий и снижением вязкости крови.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, волна жары, амлодипин, периндоприл.

## Efficacy and safety of amlodipine and perindopril (Prestance) fixed combination in patients with arterial hypertension during the summer heat

IE.Chazova, FT.Ageev, MD.Smirnova, NV.Ageeva, TV.Fofanova, ON.Svirida, GV.Mikhailov, AM.Levin, BA.Revich

## Summary

**Relevance.** Impact of the drugs on adaptation to the heat wave of abnormal temperature has been one of the most important practical medicine questions in recent years. One of the points at issue is safety calcium channel antagonists and ACE inhibitors treatment during abnormal heat.

**The aim** of the study is to investigate the efficacy and safety of perindopril arginine (drug Prestance – Servier Industries, Ltd.) and amlodipine fixed combination in arterial hypertension (AH) patients during the summer heat and the summer heat influence on the adaptation mechanisms to abnormally high temperatures.

**Materials and methods.** The study enrolled 165 patients with stages 1 and 2 AH: 69 patients with average risk and 91 patients with high and very-high risk of cardiovascular complications. There were 69 men and 96 women in the study; living in Moscow city, in the Moscow and in the Ivanovo Regions. All patients were measuring office BP, biochemical blood assay and hematocrit and were running questionnaire survey: visual analogue scale (VAS), Morisky–Green test and questionnaire for the patients who were exposed to heat. Pulse wave velocity was measured in 30 patients. The first visit was done in the first half of June 2013, the second visit – during the heat (July 2013), the third one in September 2013.

**Results.** In the course of the study systolic (SBP) and diastolic BP (DBP) were reduced ( $p < 0,00001$ ) and the SBP and DBP target level reached 73,9% (41,9% – during the second visit). We observed the increase of VAS and Morisky–Green test scores from  $2,24 \pm 1,43$  (Me 2,0) to  $3,26 \pm 0,91$  (the 2ed visit) and to  $3,49 \pm 0,91$  (Me 4,0) (3ed visit), hyperkalemia ( $p = 0,0056$ ), hyponatremia ( $p = 0,00042$ ), hypocreatinemia ( $p = 0,018$ ), hypocholesterolemia ( $p < 0,00001$ ), hypotriglyceridemia ( $p = 0,027$ ), hypoglycosemia ( $p = 0,0035$ ). We noted pulse wave velocity and hematocrit reduction (the 3ed visit).

**Conclusion.** Therapy of Prestance was effective, safe and well tolerated by AH patients during the summer heat without any sings of hypotension and electrolyte imbalance which were attributed to body heat. Improvement of adaptive response in the human body was associated with effective arterial elastance and reduction in blood viscosity.

**Keywords:** arterial hypertension, heat wave, amlodipine, perindopril.

## Сведения об авторах

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

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

Смирнова Мария Дмитриевна – канд. мед. наук, науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Агеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

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

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

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

Левин Александр Моисеевич – канд. физ.-мат. наук

Ревич Борис Александрович – д-р мед. наук, проф., сотр. Центра демографии и экологии человека ИИП РАН

Летняя жара, даже не выходящая за границы климатической нормы, ассоциируется с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и ухудшением качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в частности артериальной гипертензией (АГ) [1]. Влияние медикаментозных препара-

тов на адаптацию к аномальным температурам – один из важнейших вопросов, поставленных перед практической медициной волнами жары последних лет. Несмотря на актуальность проблемы, исследований, посвященных этому вопросу, крайне мало, а результаты их часто противоречивы. Один из таких спорных вопросов – безопас-



Таблица 2. Динамика САД и ДАД в ходе исследования

n=165	Визит 1	Визит 2 (жара)	p1	Визит 3	p2
САД, мм рт. ст.	157,6±12,9	136,8±11,8	<0,00001	129,9±10,0	<0,00001
ДАД, мм рт. ст.	93,3±8,3	82,6±8,6	<0,00001	80,4±7,3	<0,00001
ЧСС, уд/мин	69,8±9,1	68,2±7,1	0,02	67,3±7,5	0,001

## Результаты

### Эффективность и безопасность терапии

Терапия Престансом хорошо переносилась: из исследования преждевременно выбыли 4 (2,4%) пациента: один был госпитализирован с ОНМК, трое других отказались от участия по причинам немедицинского характера. Нежелательные явления были зарегистрированы только у 4 пациентов: уже отмеченное ранее ОНМК – 1 (0,6%) пациент, 1 (0,6%) – боли в грудной клетке, 1 (0,6%) – гипертонический криз и у одного пациента впервые выявлен СД типа 2. Ни один из пациентов не отказался от приема препарата из-за каких-либо побочных эффектов.

В ходе исследования уровень систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) статистически значимо снижались ( $p < 0,00001$ ); табл. 2. Более того, и САД, и ДАД статистически значимо снижались на каждом последующем визите по сравнению с предыдущим. Целевого уровня САД < 140 мм рт. ст. на момент окончания исследования удалось достигнуть у 77,6% пациентов, ДАД < 90 мм рт. ст. – у 82,0%, САД и ДАД – у 73,9%, что может расцениваться как показатель высокой эффективности препарата. Причем 41,9% достигли целевого уровня АД уже на 2-м визите, без дополнительной титрации дозы. Кроме того, от визита к визиту отмечалось небольшое, но статистически значимое снижение ЧСС (см. табл. 2).

У больных отмечалось улучшение качества жизни, что нашло отражение в росте баллов по ВАШ на всех визитах (рис. 2). Прирост составил в среднем 12,8 балла на 2-м визите (на пике жары) и 22,5 балла на 3-м визите относительно исходного.

Несмотря на то, что летом пациенты склонны устраивать себе «лекарственные каникулы», в нашем исследовании они демонстрировали рост приверженности терапии, что нашло отражение в увеличении числа баллов, набранных по опроснику Мориски–Грина с исходных 2,24±1,43 (Ме 2,0) до 3,26±0,91 балла на 2-м визите и до 3,49±0,91 балла (Ме 4,0) на 3-м визите (рис. 3). Это прямо свидетельствует о хорошей переносимости препарата и удобстве его применения (1 таблетка 1 раз в день).

Одно из негативных последствий жары – нарушение **электролитного баланса организма**, в частности снижение концентрации калия [1, 6] и рост концентрации натрия в плазме крови [1, 6]. И то и другое ассоциируется с ростом числа ССО у больных с ССЗ [1, 6]. Как видно из табл. 3, у больных, участвующих в нашем исследовании, содержание калия в крови в ходе терапии увеличивалось ( $p = 0,0056$ ), а содержание натрия уменьшалось ( $p = 0,00042$ ). Уменьшалось и содержание креатинина в крови ( $p = 0,018$ ). Содержание ОХС ( $p < 0,00001$ ), ТГ ( $p = 0,027$ ), глюкозы ( $p = 0,0035$ ) в крови также уменьшалось в ходе исследования, что, возможно, носит сезонный характер и связано с особенностями питания в летний период. Содержание ОХС в крови статистически значимо уменьшалось на каждом следующем визите по сравнению с предыдущим (см. табл. 3).

### Жесткость сосудистой стенки

Среднее значение СПВ составляло исходно 15,3±3,0 м/с. Уже на 2-м визите отмечалась тенденция к снижению этого показателя до 14,6±3,2 м/с ( $p < 0,1$ ), что свидетельствует об улучшении эластических свойств сосудистой стенки, а к 3-му визиту снижение становилось достоверным (14,5±2,0 м/с;  $p = 0,005$ ); рис. 4. Следует отме-

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

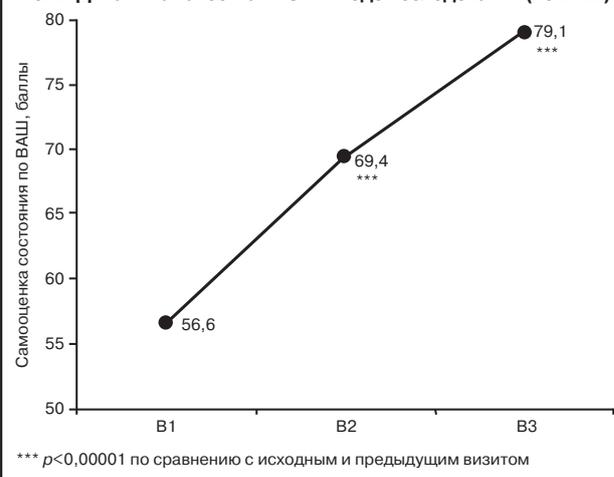
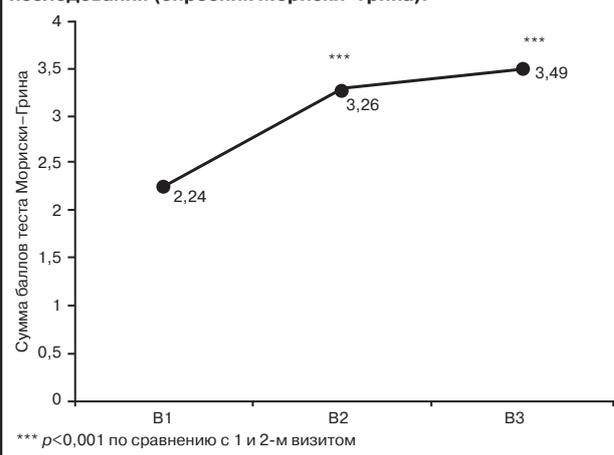


Рис. 3. Динамика приверженности терапии в ходе исследования (опросник Мориски–Грина).



тить, что в исследовании жесткости сосудистой стенки участвовали только 25 человек.

### Реологические свойства крови

К 3-му визиту отмечалось снижение гематокрита (рис. 5), причем среднее его значение (41,9±4,9%) на 3-м визите было меньше, чем на 1-м (42,4±4,2%;  $p = 0,042$ ) и на 2-м визите (42,5±4,4%;  $p = 0,011$ ).

### Обсуждение

Престанс – это фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина, эффективность которой не вызывает сомнений, что было неоднократно доказано целым рядом зарубежных и отечественных исследований. В исследовании SYMBIO были показаны благоприятные эффекты этой фиксированной комбинации препаратов в разных дозах в различных клинических ситуациях [7]. Усиление гипотензивного эффекта при использовании этой комбинации сопровождается уменьшением частоты возникновения нежелательных реакций, в частности отеков голеней, характерных для дигидропиридиновых антагонистов кальция. Высокую эффективность и хорошую переносимость Престанса показало и отечественное исследование реальной клинической практики ПРОРЫВ [8]. В нашем исследовании было выявлено как снижение САД и ДАД

Таблица 3. Изменение биохимических показателей в ходе исследования

n=165	Визит 1	Визит 2 (жара)	p1	Визит 3	p2
ОХС, ммоль/л	5,75±1,10	5,36±1,06	<0,05	5,17±1,02	<0,00001
ТГ, ммоль/л	1,80±1,27	1,69±1,10	нд	1,63±1,16	0,027
Глюкоза, ммоль/л	5,55±1,00	5,36±0,93	нд	5,42±0,85	0,004
Креатинин, мкмоль/л	84,5±16,4	84,0±18,2	нд	82,2±14,1	0,018
Калий, ммоль/л	4,28±0,49	4,33±0,45	нд	4,41±0,53	0,006
Натрий, ммоль/л	142,1±6,4	141,3±6,4	нд	139,9±6,	0,0004

Рис. 4. Динамика СПВ в ходе исследования.

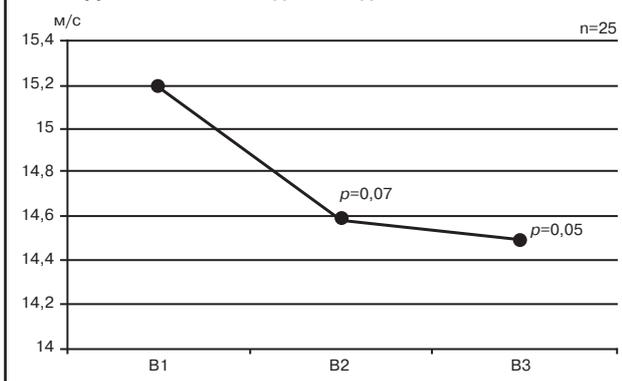
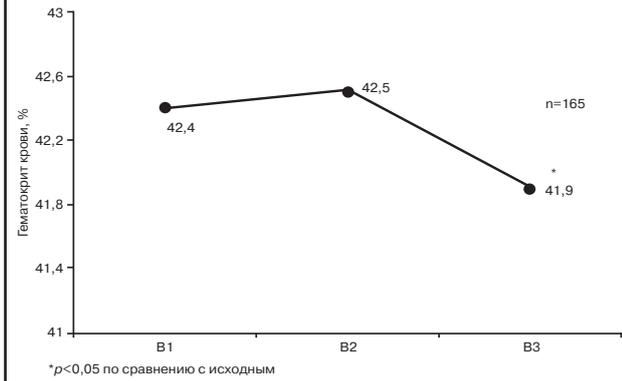


Рис. 5. Динамика гематокрита в ходе исследования.



с высокой долей пациентов, достигших целевых цифр АД, так и уменьшение жесткости сосудистой стенки и улучшение реологических свойств крови, что нашло отражение в снижении СПВ и гематокрита. Однако неизвестно, как поведет себя эта комбинация в экстремальных климатических условиях, таких как аномальная жара. Лето 2010 г., когда ряд регионов России оказался в зоне аномальной жары, продемонстрировало нам актуальность этого вопроса. Было доказана связь между изменениями температуры воздуха, состоянием здоровья и смертностью [9]. В зоне особого риска во время жары находятся уязвимые группы населения: лица старше 65 лет и дети младшего возраста, одинокие, социально незащищенные, больные хроническими заболеваниями, в том числе ССЗ [10]. Вследствие ослабления приспособительных сил организма у больных с ССЗ возможно проявление не только физиологической реакции, но и патофизиологической реактивности [11]. Причем кардиологические препараты могут в данном случае приносить не пользу, а вред, вмешиваясь в процессы адаптации непредсказуемым образом. Лекарственные препараты могут влиять на состояние гидратации, электролитный баланс, гемодинамику, механизмы терморегуляции, психологическую сферу [12]. Несмотря на актуальность проблемы, материалов, касающихся ее, крайне мало. Небольшое количество экспериментальных работ было посвящено изучению адсорбции, метаболизма и элиминации препаратов под воздействием высоких темпера-

тур [13]. Эти исследования выполнялись в период короткого и интенсивного воздействия, часто в условиях сауны, что трудно соотносить с длительным влиянием жары в повседневных городских условиях [13, 14].

Одно из немногих исследований «случай–контроль» было проведено во Франции во время аномальной жары 2003 г. Insitut de Veille Sanitaire и выявило тенденцию к увеличению риска смерти при назначении антидепрессантов (относительный риск – 3,98;  $p<0,07$ ), влияние других групп препаратов оказалось статистически незначимым [15]. Еще одно ретроспективное исследование было посвящено изучению серьезных нежелательных реакций на препараты, которые развивались у больных старше 70 лет, на основании сообщений, поступивших во French Pharmacovigilance Database во время волны жары во Франции 2003 г. [16]. Отмечено возрастание числа фатальных нежелательных реакций во время жары по сравнению с аналогичным периодом прошлого года. С нежелательными явлениями ассоциировался прием следующих препаратов: диуретиков, ИАПФ, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, дигоксина, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). В другом исследовании, проведенном в тот же период при однофакторном анализе, предиктором увеличения смертности, ассоциированной с жарой, показал себя прием нитратов (в 2,1 раза), антиаритмиков (на 44%), антиагрегантов и антикоагулянтов (на 43%), ИАПФ и БРА (на 35%), психотропных препаратов (на 22%) [17]. Однако, по данным многофакторного анализа, только прием диуретиков показал себя независимым предиктором смертности во время жары, увеличивая ее риск на 25%. В исследовании участвовали пациенты, средний возраст которых составлял 79 лет. По нашим собственным данным, полученным в небольшом ретроспективном исследовании, проведенном на 188 больных с ССЗ, оказавшихся в зоне аномальной жары в 2010 г. в России, напротив, прием ИАПФ ассоциировался с меньшим числом ССО у лиц старше 65 лет и с меньшим числом дней нетрудоспособности в целом по группе [19].

Другой группой препаратов, ассоциирующихся с меньшим количеством осложнений, были БКК. Так, количество вызовов скорой медицинской помощи у больных, принимавших их, было в 4 раза меньше независимо от возраста и пола.

Лето 2013 г. не было аномально жарким, однако была зафиксирована одна волна жары продолжительностью 4 дня, потенциально способная вызвать рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Летом 2012 г., сопоставимым по погодным условиям, в группе больных АГ, получающих обычную гипотензивную терапию и наблюдающихся в НДО ИКК РКНПК, отмечалось статистически значимое увеличение числа ССО во время жары [1]. Гипертонические кризы во время жары 2012 г. были у 20% наблюдаемых больных, 7% отменяли получаемую гипотензивную терапию из-за клинически значимой гипотонии, 13% – из-за других побочных эффектов препаратов. На появление или усиление одышки во время жары жаловались 20,2% больных, на сердцебиение и перебои в работе сердца – 26,6%. В настоящем исследовании (лето 2013 г.) произошел только один гипертонический криз, и только у двух пациентов гипотония заставила снизить

(но не отменить!) дозу препарата. Не было ни одного случая отмены препарата из-за побочных эффектов. Это также говорит в пользу терапии Престансом.

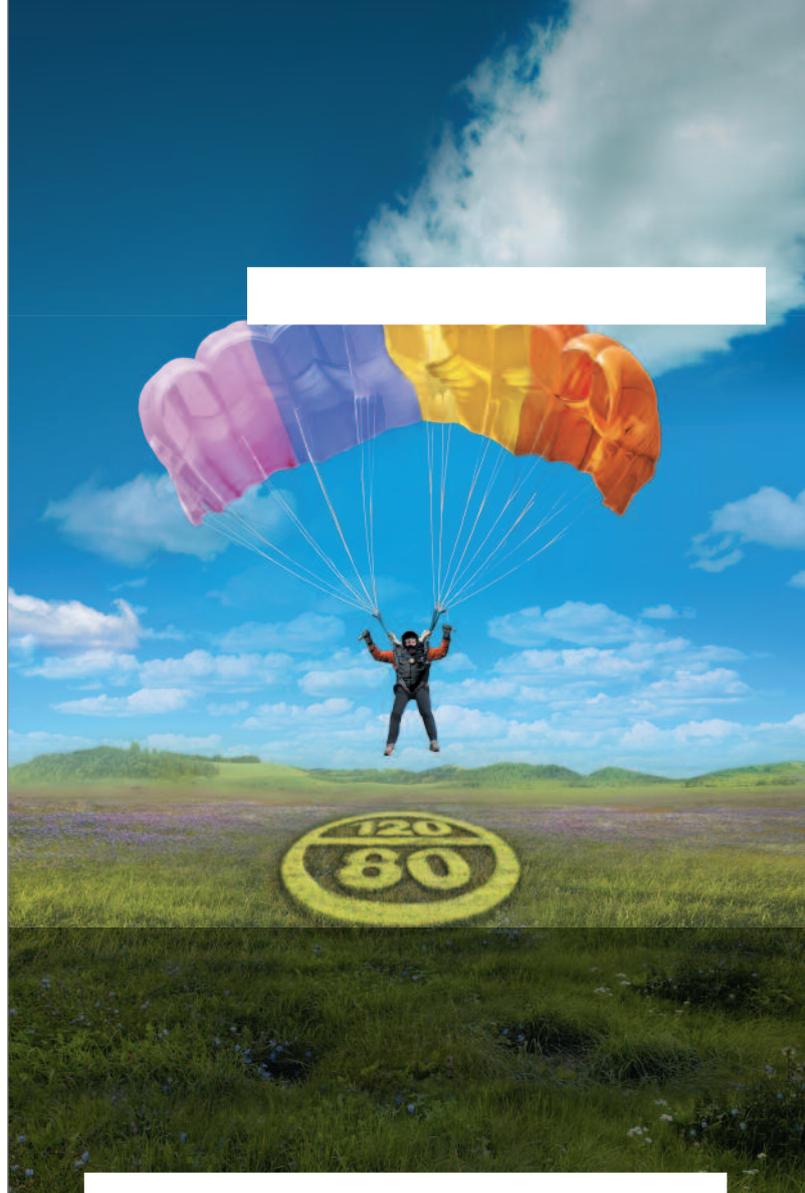
Одной из самых частых причин вызова скорой медицинской помощи и госпитализации во время аномальной жары 2010 г. были гипертонические кризы [20]. При чем возникали они часто на фоне гипотонии, характерной для жаркой погоды. Каковы же возможные причины этих кризов и какие механизмы обеспечивают высокую эффективность комбинации периндоприла и амлодипина в этой ситуации?

#### *1. Избыточная активация симптоадреналовой системы.*

Жара, как и любой стрессовый фактор, вызывает активацию симптоадреналовой системы, проявляющуюся в повышении АД и ЧСС. Однако в процессе адаптации к жаркому климату АД у здоровых людей обычно постепенно приближается к нижней границе нормы. Уже за первые 3–4 нед адаптации к жаре пульс при работе снижается на 20–30 уд/мин [11]. При понижении температуры воздуха все эти отклонения быстро выравниваются, чем обеспечиваются относительное постоянство внутренней среды и нормальная работоспособность. Однако у больных с ССЗ процессы адаптации несовершенны, что приводит, в частности, к более высокому уровню АД, гипертоническим кризам, стойкой тахикардией и частым жалобам на сердцебиение. ИАПФ подавляют активность симптоадреналовой системы, уменьшая освобождение норадреналина и снижая центральную симпатическую активность, что в нашем исследовании подтверждается небольшим, но статистически значимым снижением ЧСС в ходе исследования.

#### *2. Увеличение концентрации натрия в плазме крови.*

У больных с ССЗ концентрация натрия плазмы крови во время жары увеличивается, а калия – уменьшается, причем эти изменения прямо коррелируют с температурой окружающего воздуха. При более длительной и интенсивной жаре значительно снижается клубочковая фильтрация и повышается уровень креатинина. Эта реакция, так же как снижение АД, соответствует адаптивным реакциям здоровых людей. Лежащий в ее основе механизм – увеличение реабсорбции натрия в потовых железах и почечных канальцах под действием альдостерона и антидиуретического гормона, а также симпатического возбуждения, которое вызывает сужение почечных сосудов и, как следствие – уменьшение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Параллельно происходит увеличение содержания катехоламинов в плазме и активности ренина и ангиотензина II [19]. Результатом описанных изменений становится повышение осмолярности крови [11], что, в свою очередь, вызывает сильное ощущение жажды, которая является механизмом, направленным на компенсацию потерь жидкости организмом. Однако динамика концентрации натрия, присущая нормальной адаптивной реакции, не всегда «выгодна» больным с ССЗ. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может вести к избыточной задержке жидкости в организме, нарастанию явлений сердечной недостаточности, повышению АД. Подавляя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, периндоприл вмешивается в описанные процессы. БКК повышают скорость клубочковой фильтрации и обладают слабым натрийуретическим действием. В результате во время жары концентрации калия, натрия и креатинина у участников нашего исследования остались на прежнем уровне, а с наступлением похолодания достоверно снизились. Таким образом, БКК и ИАПФ некоторым образом действуют против процессов тепловой адаптации, что и заставило подозревать их в негативном влиянии на здоровье в периоды аномальной жары. Однако эти влияния, по всей видимости, нивелируются вазодилатирующим эффектом этих препаратов. Увеличение кровенаполнения кожи и подкожной клетчатки в ответ на повышение внешней температу-



ры – один из ведущих механизмов теплоотдачи. У пожилых людей и у больных с ССЗ и СД этот механизм регуляции страдает в первую очередь. ИАПФ и в еще большей мере БКК дигидропиридинового ряда вызывают выраженную вазодилатацию кожных сосудов, тем самым способствуют увеличению теплоотдачи и защищают организм от перегревания.

### 3. «Лекарственные каникулы».

Лето – период отпусков и выездов на дачу – ассоциируется со снижением приверженности лечению. Хорошая переносимость и удобство применения Престанса повышают приверженность терапии. Уже на 2-м визите мы наблюдаем ее рост по опроснику Мориски–Грина, причем медиана составила 4 балла, т.е. большинство больных были привержены терапии. Этот уровень сохранился и на 3-м визите. Важными преимуществами Престанса являются сокращение количества принимаемых таблеток и отсутствие необходимости их делить. Среди 165 человек только пятеро делили таблетки. Остальным подходили готовые дозировки.

Нормализация цифр АД, оптимизация процессов адаптации и хорошая переносимость лечения закономерно ведут к улучшению качества жизни больных, принимавших Престанс в летний период, что отразилось в росте баллов по ВАШ.

### Выводы

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

2. Терапия Престансом хорошо переносилась, без явлений гипотонии и негативных биохимических и электролитных сдвигов, свойственных реакции организма на жару.

3. Улучшение адаптивной реакции организма в ответ на жару при приеме Престанса проявлялось улучшением эластических свойств артерий и снижением вязкости крови.

### Литература

1. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н. и др. Влияние летней жары на состояние здоровья пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2013; 12 (4): 56–1.
2. Sever PS, Dablot B, Poulter NR et al for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding

*bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet* 2005; 366: 895–906.

3. The CAFI investigators, for the ASCOT investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the conduit artery evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.

4. Ревич Б. Температурные кривые смертности и область температурного комфорта. Волны жары и смертность. *Горячее лето 2010-го в Москве. Электронная версия бюллетеня «Население и общество»*. Полит.ру: <http://www.polit.ru>, доступно с 10 февраля 2014 г.

5. Ревич БА, Малеев ВВ. Изменения климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные оценки. М, Ленано, 2011.

6. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н. и др. Влияние повышения температуры воздуха на электролитный баланс, гемодинамику и качество жизни больных артериальной гипертензией и возможность профилактического использования препарата Панангин. *РМЖ*. 2013; 3: 159–64.

7. SYMBIO: Results of a longitudinal study of optimized blood pressure lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine. *ESH* 2010.

8. Карнов Ю.А., Деев А.Д. от имени врачей – участников программы «ПРОРЫВ». Неконтролируемая артериальная гипертензия – новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. *Кардиология*. 2012; 2: 29–35.

9. Climate change and communicable diseases in the EU Member States. Hand-book for national vulnerability, impact and adaptation assessments. *ECDC* 2010.

10. Koppe C, Kovats S, Jendritzky G. Периоды сильной жары: угрозы и ответные меры. *ВОЗ*. 2005.

11. Гора Е.П. Экология человека. Дрофа, 2007.

12. Stöllberger C, Lutz W, Finsterer J. Heat-related side-effects of neurological and non-neurological medication may increase heat wave fatalities. *Eur J Neurol* 2009; 16 (7): 879–82.

13. Vanakoski J, Seppälä T. Effects of a Finnish sauna on the pharmacokinetics and haemodynamic actions of propranolol and captopril in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48 (2): 133–7.

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

15. Ledrans M. Étude des facteurs de risque de décès des personnes âgées résidant à domicile durant la vague de chaleur d'août 2003. *Institut de veille Sanitaire*.

16. Michenot F, Sommet A, Bagheri H et al. Adverse drug reactions in patients older than 70 years during the heat wave occurred in France in summer 2003: a study from the French Pharmacovigilance Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 735–40.

17. Hausfater P, Megarbane B, Daulbeville S et al. Prognostic factors in non-exertional heatstroke. *Intensive Care Med* 2010; 36 (2): 272–80.

18. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н. и др. Влияние приема кардиопрепаратов на адаптацию к высоким температурам больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях аномально жаркого лета 2010 года. *Терапевт. арх.* 2013; 3: 45–51.

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

— \* —

# Влияние петлевых диуретиков с различным периодом полувыведения на динамику изменения натрийуреза у гипертоников с разным профилем артериального давления

Г.П.Арутюнов, Д.О.Драгунов, А.В.Соколова  
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

## Резюме

**Цель исследования** – изучение взаимосвязи кривых натрийурез–время с суточным профилем артериального давления (АД), а также изучение влияния мочегонной терапии на динамику натрийуреза и профиль АД.

**Материалы и методы.** Из группы пациентов, участвовавших в ранее проведенном нами исследовании по изучению типов натрийуретических кривых, были отобраны пациенты ( $n=56$ ), которые имели признаки ухудшения хронической сердечной недостаточности и которым требовалось назначение мочегонной терапии. Пациенты получали торасемид SR или IR.

**Результаты.** Показано, что у пациентов может изменяться тип натрийуретической кривой, а также профиль АД. Ухудшение натрийуреза чаще и раньше по времени наступает в группе торасемида IR по сравнению с группой торасемида SR ( $p<0,05$ ). Наибольшим образом тип кривой связан с повышением уровня белка ТНР, переходом из одного типа кривой в другой, длительностью гипертонической болезни (ГБ). Показано, что чем длительнее анамнез ГБ, тем выше уровень влияния ангиотензина II (АТ II). Вероятность перехода из 3-го типа кривой ко 2-му – 83,93% (отношение шансов – ОШ 11,667); вероятность перехода из 2-го типа кривой к 1-му – 92,86% (ОШ 120,0). Установлено, что основными предикторами, изменяющими профиль АД в худшую сторону, являются: чрезмерное употребление соли (ОШ 1,4), длительность ГБ (ОШ 3,5), тип натрийуретической кривой (ОШ 3,4). Вероятность изменения суточного профиля АД на non-dipper или night-peaker составляет 83,3% (ОШ 21,0).

**Заключение.** С течением времени и при наличии уже измененного натрийуреза происходит достоверное ухудшение экскреции натрия, увеличивается экскреция ТНР, что является маркером прогрессирующего фиброза тубулоинтерстициальной ткани почек, нарастает активность АТ II и изменяется профиль АД, что доказывает необходимость мониторинга натрийуреза.

**Ключевые слова:** натрийурез, белок ТНР, ангиотензин II, тубулоинтерстициальная ткань, профиль артериального давления.

## Effects of loop diuretics with different half-elimination times on natriuresis changes in hypertensive patients with different blood pressure profile

G.P.Arutunov, D.O.Dragunov, A.V.Sokolova

## Summary

**The aim** is to study the interaction of natriuresis curves with 24-h blood pressure (BP) profile, as well as to study the effect of diuretic therapy on natriuresis changes and on the BP profile.

**Materials and methods.** From the group of patients who participated in the study on the types of natriuretic curves we selected patients ( $n=56$ ) with signs of deterioration of chronic heart failure (CHF) and who should be prescribed diuretic therapy. Patients received torasemide SR or IR.

**Results.** It was demonstrated that type of natriuresis curves and blood pressure (BP) profile could be changed. Deterioration of natriuresis more often and earlier were observed in torasemide IR group compared with torasemide SR group of patients ( $p<0,05$ ). The type of natriuresis curve is associated with increasing of Tamm-Horsfall protein (THP) level, switching from one to another type of curve and duration of GB. It was shown that long-lasting hypertension (GB) was associated with high level of angiotensin II (AII). The likelihood of changes in 3rd curve to 2nd one is 83,93% (OR 11,667); the likelihood of changes in 2nd curve to 1st one – 92,86% (OR 120,00). The main predictors of BP profile could cause side effects were over use of salt (OR 1,4), long-lasting GB (OR 3,5), the type of natriuresis curves (OR 3,4). The likelihood of daily BP non-dipper or night-peaker profile to be changed is 83,3% (OR 21,00).

**Conclusion.** The significant impairment of sodium excretion and increasing THP excretion are the markers of progressive renal tubulointerstitial fibrosis in the patients with modified natriuresis. The activity of AII is increasing and BP profile is changing and all these changes prove the necessity for monitoring natriuresis.

**Key words:** natriuresis, TH protein, AII, BP profile.

## Сведения об авторах

Арутюнов Григорий Павлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Драгунов Дмитрий Олегович – ассист. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: tamops2211@gmail.com

Соколова Анна Викторовна – ассист. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Потребление соли регулирует уровень артериального давления (АД): чем длительнее гипертонический анамнез, тем больше нарушается равновесие между потреблением и выделением натрия. Мониторинг натрийуреза является методом обследования больных артериальной гипертензией (АГ). По-видимому, динамика натрийуреза имеет собственное прогностическое значение. Накопленный опыт позволяет считать, что чем больше разность между потреблением и выделением натрия, тем более характерен суточный профиль АД по типу non-dipper. Ранее нами было установлено, что суточный натрийуретический профиль имеет несколько типов кривых, зависящих от концентрации натрия и времени [1]. Можно предположить прогностическую роль различных типов кривых. Цель исследования – изучение взаимосвязи

кривых натрийурез–время с суточным профилем АД, а также изучение влияния мочегонной терапии на динамику натрийуреза и профиль АД.

## Материалы и методы

Проведено открытое сравнительное исследование в параллельных группах в соответствии с правилами ICH GCP. Исследование было одобрено этическим комитетом Городской клинической больницы №4, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

**Критерии включения:** мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет; АГ I–II стадии, 1–2-й степени; наличие признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН); употребление соли более 6 г/сут; наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** пациенты с тяжелой сопутствующей патологией в состоянии декомпенсации, скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, вычисленной по формуле Кокрофта–Голта; тяжелые или неконтролируемые АГ на момент отбора (систолическое АД > 180 мм рт. ст. или диастолическое АД > 110 мм рт. ст.); нефротический синдром; беременность, период лактации.

Скрининг больных для включения в исследование осуществлялся на основании базы данных пациентов, принимавших участие в эпидемиологическом исследовании по изучению влияния соли на натрийурез [3]. Таким образом, все пациенты, включенные в исследование, имели заранее известный натрийурез. На момент включения в исследование их состояние требовало титрации доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и назначения мочегонных препаратов.

В исследование были включены 56 пациентов (средний возраст 47±7,5 года), клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. После титрования дозы ИАПФ, β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов доза препарата составляла 75% от терапевтической. Пациенты были рандомизированы по принципу четных и нечетных чисел на 2 группы: торасемид SR (n=28) и торасемид IR (n=28).

**Метод определения натрийуреза.** Натрийурез определялся в 8 порциях анализа мочи по Зимницкому с помощью спектрофотометрического анализа. Использовались тест-системы МЭТ-Cl-PC и МЭТ-Креатинин-PC.

**Метод определения суточного мониторирования АД.** Суточное мониторирование АД проводилось с помощью монитора МнСДП-2. Результаты анализировались с помощью программного обеспечения VPLabR.

**Метод определения белка Тамма–Хорсфалла.** Белок ТНР определялся с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), реактивов ИФА, набора Human T-H glycoprotein, ТНР ELISA.

**Метод определения ангиотензина II (АТ II).** Концентрация АТ II определялась в плазме методом ИФА.

**Характеристика исследуемых препаратов.** Между собой сравнивались торасемид SR (замедленного высвобождения) и IR (немедленного высвобождения). Пациенты получали торасемид SR или IR в дозе 10 мг/сут в 09:00 утра.

**Методы статистической обработки материала.** Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Statistica 6.1 и SPSS 20.0. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При изложении результатов пользовались методами непараметрической и параметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме: среднее значение (M) ± стандартное отклонение (S) или медиана, 25 и 75-й процентиля. Для сравнения групп применялся критерий Вилкоксона. Чистота воздействия факторов риска определялась с помощью критерия отношения шансов (ОШ). С целью выявления связи факторов между собой были использованы многомерная и логит-регрессионная модели, непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена. Для описания времени перехода из одного события в другое был использован метод Каплана–Мейера. Статистически значимыми признавали значения  $p < 0,05$ .

## Результаты

### 1. Типы натрийуретических кривых.

Ранее нами было описано 3 типа натрийуретических кривых (рис. 1):

1) изогипонатрийуретический тип – крайне низкие концентрации натрия (0–50 ммоль/л) во всех порциях мочи и отсутствие колебаний концентрации натрия более 50 ммоль/л при сравнении проб (изогипонатрийурия);

2) гипонатрийуретический тип – концентрации натрия (50–100 ммоль/л) во всех порциях мочи (гипонатрийурия) и умеренные колебания натрия в моче в течение суток (100 ммоль/л), отсутствие колебаний натрия в течение суток при сравнении проб;

3) изонатрийуретический тип – умеренное снижение концентрации натрия (100–200 ммоль/л) во всех порциях мочи и отсутствие колебаний натрия в пробах мочи более 100 ммоль/л (изонатрийурия).

Среди пациентов, включенных в исследование, изогипонатрийуретический тип был у 25% (n=14); гипонатрийуретический тип – 29% (n=16); изонатрийуретический тип – 46% (n=26).

### 2. Доказательство связи с поражением тубулоинтерстициальной ткани (ТИТ) почек

В рамках исследования была проверена связь с маркерами поражения ТИТ. Кривой изогипонатрийуретического типа соответствовал наибольший уровень корреляции и с α<sub>1</sub>-микроглобулином (R=0,62;  $p < 0,05$ ), и с β<sub>2</sub>-микроглобулином (R=0,41;  $p < 0,05$ ); кривой гипонатрийуретического типа соответствовал уровень корреляции α<sub>1</sub>-микроглобулина (R=0,35;  $p < 0,05$ ) и β<sub>2</sub>-микроглобулина (R=-0,69;  $p < 0,05$ ); кривой изонатрийуретического типа соответствовал уровень корреляции α<sub>1</sub>-микроглобулина (R=-0,86;  $p < 0,05$ ), β<sub>2</sub>-микроглобулина (R=0,27;  $p < 0,05$ ). Приведенные данные показывают, что наибольшая положительная корреляция с 2 маркерами поражения ТИТ почек наблюдается при 1-м типе кривой, тогда как положительная корреляция с кривыми гипонатрийуретического и изонатрийуретического типов проявляется только с 1 маркером поражения ТИТ почек.

### 3. Динамика типов натрийуретических кривых: гипонатрийуретического и изонатрийуретического

Учитывая возможность перехода из одного типа натрийуретической кривой в другой и изменение профиля АД с течением времени, за пациентами, имеющими кривые гипонатрийуретического и изонатрийуретического типов, было продолжено наблюдение. Медиана наблюдения за пациентами составила 29 (27–38) мес. Зафиксированы переходы от одного типа натрийуретической кривой к другому: в группе пациентов, получавших торасемид SR, не изменили тип кривой 23 пациента, в гипонатрийуретический тип кривой перешли 2 пациента, в изогипонатрийуретический тип кривой – 3; в группе пациентов, получавших торасемид IR, в изогипонатрийуретический тип кривой перешли 11 пациентов, в гипонатрийуретический тип – 8, у 9 – тип кривой не изменился, 3 пациента, имевшие изначально изонатрийуретический тип кривой, перешли к кривой изогипонатрийуретического типа.

Таблица 1. Основные клинические характеристики (n=56)

Показатель	Значение	Профиль АД/длительность анамнеза ГБ	Количество потребляемой соли, г
Мужчины, n (%)	18 (32)	dipper	15,5±3,0
Женщины, n (%)	38 (68)	non-dipper	18,0±2,0
АД, мм рт. ст.	145±12,9/90±8,3	night-peaker	17,5±2,3
Частота сердечных сокращений, уд/мин	74±6,8	<5 лет	15,4±2,2
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,1±2,5	От 5 до 10 лет	14,9±3,6
Фракция выброса, %	44,8±5,1	>10 лет	17,2±2,6

На рис. 2 и 3 показан переход от одного типа натрийуретической кривой к другому: ухудшение натрийуреза чаще и значительно раньше по времени наступает в группе торасемида IR по сравнению с группой торасемида SR. Изменение типа кривых наступает через 23 мес при изначальном гипонатрийуретическом типе кривой и через 26 мес при изначальном изонатрийуретическом типе кривой у пациентов, получавших торасемид IR; у пациентов, получавших торасемид SR, переход происходит на 26 и 27-м месяце наблюдения соответственно. Различия в группах были достоверны ( $p < 0,05$ ).

#### 4. Динамика изменения суточного профиля АД в зависимости от натрийуреза

Всем пациентам был определен суточный профиль АД: в группе пациентов, получавших торасемид SR, профиль АД dipper имели 26 больных, non-dipper – 2, профиль АД night-peaker в этой группе не был зафиксирован; в группе пациентов, находившихся на лечении торасемидом IR, профиль АД dipper имели 18 больных, non-dipper – 6, night-peaker – 4.

Среди пациентов, изменивших тип натрийуретической кривой:

- на изогипонатрийуретический тип: профиль АД dipper имели 5 больных, non-dipper – 7, night-peaker – 2;
- на гипонатрийуретический тип: профиль АД dipper имели 8 человек, non-dipper – 1, night-peaker – 1;
- на изонатрийуретический тип: профиль АД dipper имел 31 человек, night-peaker – 1, профиль non-dipper не был зафиксирован.

#### 5. Влияние длительности анамнеза АГ на динамику натрийуреза

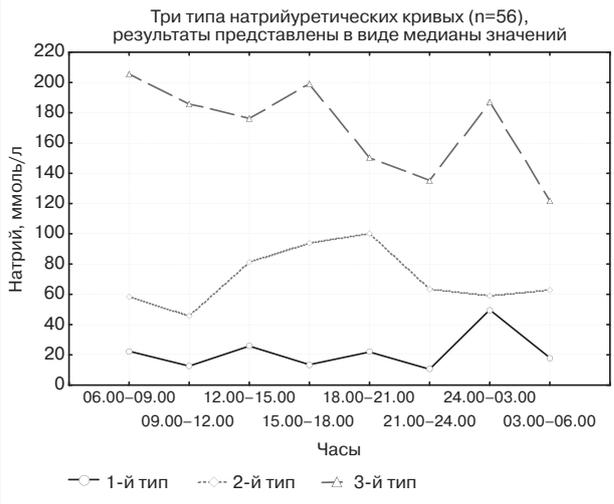
Проведен анализ типа кривых у пациентов в зависимости от длительности АГ на момент начала исследования. Пациенты были разделены на группы в зависимости от длительности АГ: менее 5 лет (17 больных), от 5 до 10 лет (24), более 10 лет (15). На рис. 4 представлены общие (для групп SR и IR) данные по переходу от одного типа кривых к другому: чем длительнее анамнез АГ, тем более часто происходили ухудшения натрийуретической кривой. Как видно из рис. 4, пациенты, получающие торасемид IR, имеют более раннее начало перехода из одного типа кривой в другой. Аналогичный график для пациентов, получавших торасемид SR, технически невозможно построить, так как ухудшение типа кривых происходило только у пациентов с гипертоническим анамнезом 10 и более лет и от 5 до 10 лет.

#### 6. Динамика типов натрийуретических кривых в зависимости от ТНР и АТ II

Для установления взаимосвязи влияния изначального типа натрийуретической кривой и первоначального уровня АТ II на следующие факторы: уровень АТ II, ТНР, длительность течения ГБ, переход из одного типа в другой, был проведен многофакторный анализ и построены карты Парето. Выявлено, что более всего тип кривой связан с повышением уровня белка ТНР, переходом из одного типа кривой в другой, длительностью гипертонической болезни (ГБ). Уровень АТ II до лечения влиял на уровень АТ II после лечения и был связан с длительностью ГБ: чем длительнее ГБ, тем выше уровень влияния АТ II. Также была выявлена статистически значимая связь факторов длительности ГБ и перехода из одного типа кривой в другой.

Проведен многофакторный анализ связи типа натрийуретической кривой и получаемого препарата, длительности ГБ с уровнем экскреции белка ТНР, активности АТ II (табл. 2 и 3). Для кривой изогипонатрийуретического типа характерны максимальные активность АТ II и экскреция белка ТНР по сравнению с кривой гипонатрийуретического типа. Такая же зависимость прослеживается между группами торасемида SR и IR: в группе торасемида SR независимо от типа кривой наблюдаются меньшая экскреция белка ТНР и меньший уровень активности АТ II по сравнению с группой торасемида IR, что наиболее харак-

Рис. 1. Типы натрийуретических кривых.



терно для пациентов с длительностью ГБ от 5 до 10 лет и более 10 лет.

Проанализировано отношение уровня активности АТ II и экскреции ТНР ко времени: с течением времени растет активность АТ II и увеличивается выделение белка ТНР, что свидетельствует о поражении ТИТ почек (рис. 5).

#### 7. Риск перехода из одного типа натрийуретической кривой в другой

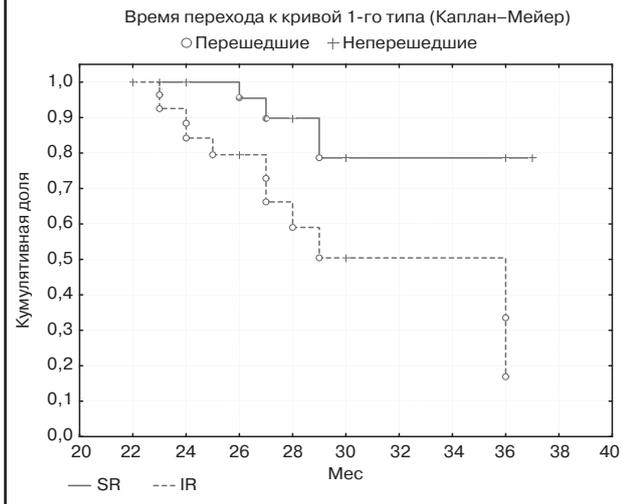
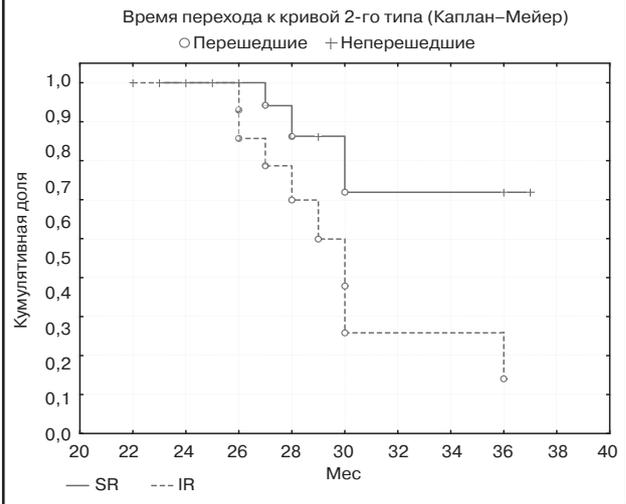
При подсчете общего риска перехода от одного типа кривой к худшему типу были получены следующие результаты: вероятность перехода от изонатрийуретического типа кривой к гипонатрийуретическому – 83,93% (ОШ 11,667); вероятность перехода от гипонатрийуретического типа кривой к изогипонатрийуретическому – 92,86% (ОШ 120,00). Как следует из представленных результатов, с течением времени и при наличии уже измененного натрийуреза происходит достоверное ухудшение процесса экскреции натрия, увеличивается выделение белка ТНР, что является маркером прогрессирующего фиброза ТИТ почек, и нарастает активность АТ II, что доказывает необходимость мониторинга натрийуреза у больных АГ и с ХСН, а также подтверждает необходимость рационального назначения диуретической терапии у этой группы пациентов: диуретики с пролонгированным периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ) существенно замедляют процессы повреждения ТИТ почек.

#### 8. Риск изменения суточного профиля АД

При статистической обработке полученных данных выявлено, что основными предикторами, изменяющими профиль АД в худшую сторону, являются: чрезмерное употребление соли (ОШ 1,4), длительность гипертонического анамнеза (ОШ 3,5), тип натрийуретической кривой (ОШ 3,4). Вероятность изменения суточного профиля АД на non-dipper или night-peaker составляет 83,3% (ОШ 21,0).

#### Обсуждение

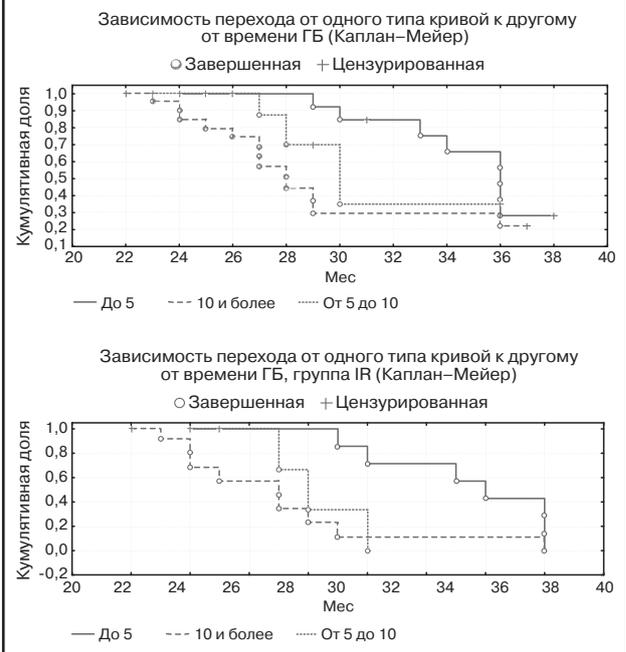
У здорового человека экскреция натрия с мочой прямо пропорциональна количеству натрия в организме, в связи с чем колебания его незначительны, несмотря на то что поступление в организм может варьировать в значительных пределах. Строение и функционирование почек оптимально приспособлены для пассивного транспорта основной части натрия [4, 5]. В основном повышение АД служит физиологическим ответом, призванным поддерживать баланс натрия и объем внеклеточной жидкости в нормальных пределах. Ухудшение механизмов, ответственных за отношение давление/натрийурез, перемещает кривую «вправо» – так, чтобы более высокие цифры АД были необходимы для достижения выделения доста-

**Рис. 2. График перехода к кривой 1-го типа.****Рис. 3. График перехода к кривой 2-го типа.**

точного количества натрия с мочой, требуемого для поддержания гомеостаза, и таким образом постоянно сохраняются высокие цифры АД [6, 7].

В довольно большом количестве исследований была доказана связь между соль-чувствительной АГ и поражением ТИТ (например, при лекарственно-индуцированном интерстициальном нефрите АГ сопутствовала у 5 из 8 пациентов [8], при ВИЧ-ассоциированном интерстициальном нефрите – 59% больных). Также имеются экспериментальные исследования, в которых вызывали развитие АГ путем индукции воспаления в ТИТ (например, при перегрузке белком или циклоспорином). Существуют экспериментальные модели, в которых поражение интерстиция вызвано перегрузкой солью [9].

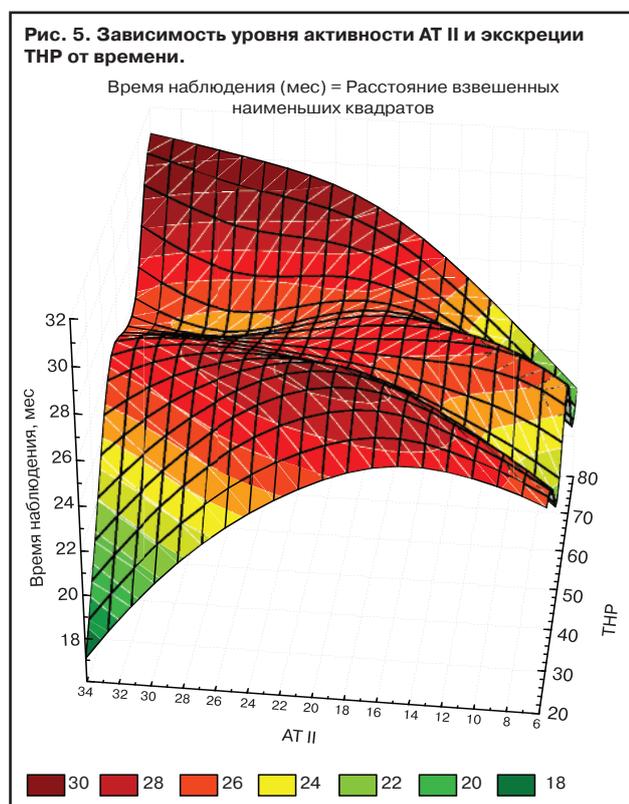
Высокая связь АГ с поражением ТИТ обусловлена нарушением процессов реабсорбции натрия, а следовательно, и натрийуреза [10]. Основным компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который действует в почечных канальцах, является АТ II. В частности, в ряде исследований показано, что концентрация в почке АТ II выше, чем его циркулирующий уровень [11]. Кроме того, показано, что увеличенная концентрация АТ II в почке приводит к изменению местной гемодинамики, ухудшению функций нефронов и в дальнейшем – к структурным изменениям [12, 13]. АТ II является одним из наиболее мощных факторов, способствующих задержке натрия в организме. Это происходит как за счет прямых механизмов су-

**Рис. 4. Типы кривых в зависимости от длительности АГ.****Таблица 2. Уровень белка ТНР в группах**

Торасемид	Переход в тип кривой	Длительность АГ, годы	Число пациентов (n)	Среднее значение уровня ТНР (мг)±S
SR	Нет перехода	<5	8	33,7±8,5
	Нет перехода	>10	7	39,6±3,9
	Нет перехода	5–10	8	34,2±9,1
	В 1-й	>10	3	51,9±6,0
	Во 2-й	<5	1	35,2
	Во 2-й	>10	1	35,6
IR	Нет перехода	<5	1	31,2
	Нет перехода	>10	4	65,5±0,3
	Нет перехода	5–10	4	57,5±16,9
	В 1-й	<5	2	52,4±18,2
	В 1-й	>10	7	62,5±7,7
	В 1-й	5–10	2	51,7±23,4
	Во 2-й	<5	5	41,6±5,3
	Во 2-й	>10	2	43,3±1,4
	Во 2-й	5–10	1	41,2

Таблица 3. Уровень АТ II в группах

Торасемид	Переход в тип кривой	Длительность АГ, годы	Число пациентов (n)	Среднее значение уровня АТ II (нг/мл)±S
SR	Нет перехода	<5	8	14,2±2,8
	Нет перехода	>10	7	25,2±4,3
	Нет перехода	5–10	8	18,2±0,7
	В 1-й	>10	3	24,8±6,03
	Во 2-й	<5	1	19,9
	Во 2-й	>10	1	26,8
IR	Нет перехода	<5	1	29,4
	Нет перехода	>10	4	27,3±4,8
	Нет перехода	5–10	4	27,4±2,1
	В 1-й	<5	2	19,7±2,3
	В 1-й	>10	7	27,8±3,5
	В 1-й	5–10	2	23,2±2,7
	Во 2-й	<5	5	19,02±1,6
	Во 2-й	>10	2	30,5±2,5
	Во 2-й	5–10	1	25,8



жения почечных артериол, изменения претубулярного кровотока, прямого воздействия на эпителиальные транспортные клетки, так и за счет действия на альдостерон, что приводит к усилению реабсорбции натрия [13].

В исследовании, проведенном F.Visser и соавт., изучалось влияние АТ II на функцию почек у соль-чувствительных нормотоников. Исследователи пришли к выводу, что для соль-чувствительных также характерна гиперактивация почечной РААС [14]. G.Kimura и B.Brenner [15] показали, что кривые давление–натрийурез различаются у сольчувствительных и соль-резистентных пациентов с АГ. Кроме того, они предложили 3 основных почечных механизма, приводящих к развитию АГ:

- повышение клубочково-сосудистого сопротивления;
- снижение в целом ультрафильтрации в почках;
- увеличение канальцевой реабсорбции натрия.

R.Johnson и G.Schreiner [16] подчеркнули роль микрососудистых повреждений и тубулоинтерстициального фиброза в развитии соль-чувствительной АГ, сдвигая кривую давление–натрийурез вправо. Они показали, что введение АТ II [17] и фенилэфрина [18] может приводить к повреждению почечных микрососудов и тубулоинтерстициальному фиброзу и соль-чувствительной АГ, даже когда гиперактивность симпатической системы и РААС была достаточно краткосрочна.

Аналогичные изменения в почках также были описаны в нескольких экспериментальных моделях: циклопорининдуцированной АГ, естественного старения и соль-чувствительной АГ [19]. У соль-чувствительных пациентов на фоне диеты с высоким содержанием соли реабсорбция натрия в проксимальных канальцах была повышена по сравнению с группой соль-резистентных. На основании этих данных авторы пришли к выводу, что реабсорбция натрия в проксимальных канальцах является важным фактором, определяющим изменение отношения давление/натрийурез, которое происходит у соль-чувствительных пациентов с АГ независимо от изменения почечной гемодинамики [20, 21].

В исследовании G.Kimura показано, что потеря функционального почечного резерва в результате снижения способности к ультрафильтрации либо усиления канальцевой реабсорбции натрия индуцирует чувствительный к соли тип АГ. Избыточное потребление соли пациентами с соль-чувствительностью приводит к нарушению экскреции натрия, что ведет к повышению АД в течение ночи. Ночная АГ компенсируется снижением натрийуреза в дневное время и повышает АД и натрийурез в ночное время [22]. В исследовании, проведенном Y.Higashi и соавт., показано, что при наблюдении за пациентами, находящимися на низкосолевой диете, профили АД статистически не различались в группе соль-чувствительных и соль-резистентных, в то время как при наблюдении высокосолевой диеты резко увеличивалось ночное повышение АД. Авторы продемонстрировали, что ночное повышение АД специфично именно для соль-чувствительных пациентов [23].

Эти данные нашли подтверждение в проведенном нами исследовании: наибольший уровень потребления соли отмечен у пациентов с неблагоприятными типами кривых (non-dipper 18,0±2,0; night-peaker 17,5±2,3) по сравнению с пациентами, имевшими профиль АД dipper 15,5±3,0 (15 г – средний уровень потребления соли в промышленно развитых странах). Наиболее эффективный способ изменить неблагоприятный профиль АД – это на-

значить адекватную диуретическую терапию, которая способствовала бы нормализации натрийуретического профиля и тем самым приводила бы к нормализации профиля АД. Это подтверждается данными исследования: в группе торасемида IR число пациентов с неблагоприятным профилем АД было достоверно больше, чем в группе торасемида SR.

Кроме того, пациенты с 1-м типом натрийуретической кривой (для нее характерна максимальная реабсорбция натрия) имели максимальный уровень АТ II и наибольший уровень экскреции белка ТНР, что указывает на выраженные поражения ТИТ почки. В ряде проведенных исследований [24] сообщается, что пикообразный диурез, характерный для диуретиков с коротким  $T_{1/2}$ , также приводит к ускорению фиброза в ТИТ почки. Как показало наше исследование, этот дополнительный факт существенно ухудшает прогноз пациентов, ускоряя процессы фиброза в почке, и провоцирует ухудшение процессов экскреции натрия, изменение суточного профиля АД.

С течением времени и при наличии уже измененного натрийуреза происходит достоверное ухудшение экскреции натрия, увеличивается экскреция ТНР (что является маркером прогрессирующего фиброза ТИТ почек) и нарастает активность АТ II, изменяется суточный профиль АД на неблагоприятный (что доказывает необходимость мониторинга натрийуреза).

#### Литература

1. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Драгунов Д.О. Патент №2490636. Электронные бюллетени – изобретения и полезные модели. 2013; 23.
2. Fukuda M, Kimura G. Salt sensitivity and nondippers in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Reports* 2012; 14 (5): 382–7.
3. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Эпидемиология артериальной гипертензии: ее взаимосвязь с поражением почек и феноменом соль-чувствительности. *Клиническая нефрология*. 2013; 2: 67–70.
4. Deetjen P, Kramer K. Die Abhängigkeit des  $O_2$  – Verbrauches der Niere von der Na – Rückresorption. *Pflugers Arch. Eur J Physiol* 1961; 273: 636–50.
5. Шмидт Р., Тевса Г. Физиология человека. В 3 т. Т. 3. Пер. с англ. 3-е изд. М.: Мир, 2005; с. 788–98.
6. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertens* 1996; 27: 481–90.

7. Rodriguez-Iturbe BO, Vaziri ND. Salt-sensitive hypertension – update on novel findings. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (4): 992–5.
8. Freddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 718–22.
9. Alvarez V, Quiroz Y, Nava M et al. Overload proteinuria is followed by salt-sensitive hypertension caused by renal infiltration of immune cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 1132–41.
10. Quiroz Y, Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B. The role of T cells in the pathogenesis of primary hypertension published online ahead of print. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (4): 2–5.
11. Navar LG, Nishiyama A. Why are angiotensin concentrations so high in the kidney? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 107–15.
12. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747–803.
13. Kobori H, Nangaku M, Navar LG et al. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007; 59: 251–87.
14. Visser FW, Boonstra AH, Tilia Lely A et al. Renal response to angiotensin II is blunted in sodium-sensitive normotensive men. *Am J Hypertens* 2008; 21 (3): 323–8.
15. Kimura G, Brenner BM. A method for distinguishing salt-sensitive from non-salt-sensitive forms of human and experimental hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 341–9.
16. Johnson RJ, Schreiner G. Hypothesis: is essential hypertension an acquired tubulointerstitial renal disease? *Kidney Int* 1997; 52: 1169–79.
17. Lombardi D, Gordon KL, Polinsky P et al. Salt-sensitive hypertension develops after short-term exposure to angiotensin II. *Hypertens* 1999; 33: 1013–9.
18. Johnson RJ, Gordon KL, Suga S et al. Renal injury and salt-sensitive hypertension after exposure to catecholamines. *Hypertens* 1999; 34: 151–9.
19. Chiolero A, Würzner G, Burnier M. Renal determinants of the salt sensitivity of blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (3): 452–8.
20. Chiolero A, Maillard M, Nussberger J et al. Proximal sodium reabsorption: an independent determinant of blood pressure response to salt. *Hypertens* 2000; 36: 631–7.
21. Strazzullo P, Galletti F, Barba G. Altered renal handling of sodium in human hypertension short review of the evidence. *Hypertens* 2003; 41: 1000–5.
22. Kimura G, Dobi Y, Fukuda M. Salt sensitivity and circadian rhythm of blood pressure: the keys to connect CKD with cardiovascular events. *Hypertens Research* 2010; 33: 515–20.
23. Higashi Y, Osbima T, Ozono R et al. Nocturnal decline in blood pressure is attenuated by NaCl loading in salt-sensitive patients with essential hypertension noninvasive 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens* 1997; 30: 163–7.
24. Rosón MI, Cavallero S, Della Penna S et al. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats. *Kidney International* 2006; 70: 1439–47.

— \* —

# Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертензией 1–2-й степени различной степени сердечно-сосудистого риска

Е. В. Мордвинова, Е. В. Ощепкова, А. А. Федорович, А. Н. Рогоза

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

## Резюме

**Цель исследования** – оценка основных параметров микроциркуляторного кровотока и определение его резервных возможностей у больных артериальной гипертензией (АГ) различной степени сердечно-сосудистого риска (ССР).

**Материалы и методы.** Обследованы 64 человека в возрасте 47–58 лет, из них 27 практически здоровых добровольцев и 37 больных АГ 1–2-й степени среднего, высокого и очень высокого ССР (без антигипертензивной терапии в течение 2 нед до исследования).

Проведены лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) с регистрацией исходных параметров перфузии, исследованием 2 констрикторных и 3 дилаторных проб, анализом амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм для оценки состояния «активных» и «пассивных» тонусформирующих звеньев модуляции микрокровотока.

**Результаты.** Выявлено достоверное повышение показателя «базовой перфузии» у больных АГ во всех группах по сравнению с группой контроля. В группах с высоким и очень высоким ССР амплитуда респираторного ритма была на 1/3 выше показателя контрольной группы, амплитуды миогенного и нейрогенного ритмов были максимальными и достигали достоверных значений в группе очень высокого ССР. Констрикторные пробы выявили снижение констрикторного ответа в группах больных АГ среднего и высокого ССР и его повышение в группе больных очень высокого ССР. При проведении дилаторных проб отмечалось уменьшение степени прироста перфузии у больных АГ на все виды дилаторных стимулов.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что по мере увеличения степени ССР у больных АГ происходит прогрессивное увеличение уровня «базовой перфузии», наблюдается усугубление признаков венозного застоя. При сопоставлении с группой с нормотензией в группе больных высокого и очень высокого ССР выявлено снижение миогенного тонуса микрососудов. При проведении дилаторных функциональных проб отмечается тенденция к снижению резерва капиллярного кровотока у больных АГ по сравнению с группой контроля.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, лазерная доплеровская флоуметрия, констрикторные и дилаторные функциональные пробы, сердечно-сосудистый риск.

## The functional state of microcirculatory vessels in patients with arterial hypertension I–II degree with different degrees of cardiovascular risk

E.V.Mordvinova, E.V.Oscepokova, A.A.Fedorovich, A.N.Rogozha

## Summary

**Aim:** to evaluate the main parameters of the microcirculatory blood flow and to determine its reserve capacity in patients with arterial hypertension (AH) and different degrees of cardiovascular risk (CVR).

**Subjects and methods.** We examined 64 subjects aged 47–58 years, of which 27 were healthy volunteers and 37 patients with 1st and 2nd degree arterial hypertension, with medium, high and very high CVR (the antihypertensive therapy was cancelled for 2 weeks before the study). In all subjects laser Doppler flowmetry (LDF) with studying initial perfusion parameters, 2 constrictor and 3 dilator tests were performed. To assess the status of the tone-shaping «active» and «passive» parts of microcirculatory modulation, analysis of the amplitude and frequency spectrum of LDF-grams was carried out.

**Results.** A significant increase in the rate of «base perfusion» in all hypertensive groups compared with the control group was found. The amplitude of respiratory oscillations was one-third higher in high and very high CVR groups in comparison with the control, the amplitude of the myogenic and neurogenic oscillations were maximal and reached significant values in very high CVR group. A reduction in constrictor response in hypertensive patients with middle and high CVR and its increase in the very high CVR group was shown during constrictor functional tests. The power of perfusion increase was reduced in response to all kinds of dilator stimulus in hypertensive patients group.

**Conclusion.** The findings indicate a progressive increase in the level of «base perfusion», worsening of venous congestion symptoms in hypertensive patients with the progression in CVR severity. High and very high CVR patients showed a reduction in myogenic tone of microvessels when compared with those with normotension. Dilator functional tests showed a tendency to lower capillary blood flow reserve in hypertensive patients compared with the control group.

**Key words:** arterial hypertension, laser doppler flowmetry, constrictor and dilator functional tests, cardio-vascular risk.

## Сведения об авторах

Мордвинова Елена Валерьевна – аспир. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ РКНПК. E-mail: mordvinovaeu@gmail.com

Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ РКНПК

Федорович Андрей Александрович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов исследования ФГБУ РКНПК

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отд. новых методов исследования ФГБУ РКНПК

В экспериментальных и клинических исследованиях были выявлены изменения в микроциркуляторном русле при артериальной гипертензии (АГ), которые, как предполагают, участвуют в механизмах развития этого заболевания [1–4]. Более того, нарушения микроциркуляции могут быть предшественниками АГ (гипертоническая болезнь – ГБ) [1, 5–7]. Исследование состояния микроциркуляции проводят на различных сосудистых бассейнах (бульбарная конъюнктура, микрососуды ногтевого ложа и др.), но наиболее часто используемым объектом исследования является кожа. Кожная микроциркуляция имеет специфическую функцию – терморегуляцию, но в целом отражает состояние микроциркуляции в других сосудистых бассейнах и является подходящей моделью для исследования [8–10].

В последние годы среди методов исследования кожного микроциркуляторного русла большое распространение получила лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) – неинвазивная методика, которая позволяет изучать микроциркуляцию в режиме реального времени, в том числе с использованием разных тестовых воздействий на вазоконстрикцию и вазодилатацию [11, 12]. Обладая высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамики в сосудистом русле, метод ЛДФ имеет преимущество перед другими методиками, поскольку позволяет оценивать состояние функциональных механизмов регуляции микрокровотока.

В литературе приведены исследования, в которых описаны изменения микроциркуляции у больных АГ [1, 13–16], в том числе с нарушениями углеводного об-

Таблица 1. Исходные параметры микроциркуляции и уровня АД и ЧСС (в момент исследования)

Параметры	Группа контроля (n=27)	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=9)	
САД, мм рт. ст.	119,4±2,5	135,0±4,0*	147,1±3,5*	145,6±4,4*	
ДАД, мм рт. ст.	78,0±1,5	84,5±2,4*	91,2±2,2*	88,9±3,5*	
ЧСС, уд/мин	66,4±1,4	66,5±1,9	69,3±2,1	75,8±3,7*	
М, пФ	4,3±0,2	5,6±0,6*	5,7±0,6*	6,6±1,3*	
σ, пФ	0,57±0,05	0,6±0,1	0,6±0,08	0,84±0,09*	
Kv, %	13,8±1,0	10,9±1,5	10,4±1,0*	14,1±1,8	
Аэ, пФ	Аэ, пФ	0,25±0,03	0,3±0,09	0,26±0,04	0,3±0,05
	(Аэтах/3σ)100%	15,3±1,0	14,0±2,2	14,6±1,3	12,3±1,2
	(Аэтах/ПМ)100%	6,2±0,8	5,0±1,0	4,5±0,7	5,1±1,1
Ан, пФ	Ан, пФ	0,26±0,03	0,32±0,1	0,3±0,05	0,5±0,1*
	(Антах/3σ)100%	15,9±1,0	16,7±2,6	16,2±1,3	20,5±2,8
	(Антах/ПМ)100%	6,5±0,8	5,3±1,04	5,2±0,7	8,9±2,4
Ам, пФ	Ам, пФ	0,23±0,05	0,4±0,1	0,3±0,07	0,5±0,1*
	(Амтах/3σ)100%	13,1±1,2	20,5±3,1,*	16,4±1,6	20,0±2,6*
	(Амтах/ПМ)100%	5,4±1,0	7,0±1,7	5,4±0,9	8,7±3,2
Ав, пФ	Ав, пФ	0,08±0,005	0,08±0,01	0,12±0,02*	0,12±0,02*
	(Автах/3σ)100%	5,5±0,5	5,1±0,5	7,7±1,1*	6,2±1,8
	(Автах/ПМ)100%	1,95±0,1	1,5±0,1*	2,2±0,3	2,1±0,6
Ас, пФ	Ас, пФ	0,19±0,02	0,18±0,03	0,2±0,03	0,19±0,03
	(Астах/3σ)100%	12,4±1,3	10,6±0,9	11,5±0,7	9,0±1,8
	(Астах/ПМ)100%	4,6±0,5	3,3±0,4	3,4±0,3	3,1±0,3

\*Достоверно относительно группы контроля при  $p < 0,05$ .

мена [5, 17, 18], влияние терапии на микроциркуляцию [4, 15, 19] и т.д. Вместе с тем, несмотря на большое количество исследований, посвященных этому вопросу, отсутствует четкое представление о функциональном состоянии микроциркуляторного русла при АГ в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска (ССР). Недостатком существующих работ является отсутствие единого протокола проведения ЛДФ – практически нет исследований, выполненных по протоколу, включающему одновременно констрикторные и дилататорные пробы, позволяющему оценить состояние механизмов регуляции тканевого кровотока, выявить скрытые нарушения микрогемодинамики и адаптационные резервы системы микроциркуляции.

**Цель работы** – оценка основных параметров микроциркуляторного кровотока и определение его резервных возможностей у больных АГ различной степени ССР.

## Материалы и методы

Обследованы 37 больных АГ (27 женщин, 10 мужчин) в возрасте от 47 до 58 лет (средний возраст 53,2±0,57 года), из них 27 больных с 1-й и 10 – со 2-й степенью АГ. Степень АГ и ССР оценивали согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2010 г.). В зависимости от степени ССР больные были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли 10 больных со средним ССР (из них 6 женщин; средний возраст 53,0±3,9 года), во 2-ю – 18 больных с высоким ССР (из них 15 женщин; средний возраст 52,3±5,3 года), в 3-ю группу – 9 больных с очень высоким ССР с сочетанием АГ и сахарного диабета типа 2 – СД 2 (из них 6 женщин; средний возраст 53,2±1,2 года), в связи с чем им были назначены пероральные сахароснижающие препараты (ПСП) еще до участия в исследовании.

Контрольная группа состояла из 27 здоровых добровольцев (женщин – 21) в возрасте 51,5±0,6 года с нор-

мальным уровнем артериального давления (АД), подтвержденным суточным мониторингом АД (24-часовое систолическое АД – САД составило 120,0±2,4 мм рт. ст. и 24-часовое диастолическое АД – ДАД составило 78,3±1,5 мм рт. ст.).

Критерии включения: наличие АГ 1–2-й степени, отмена предшествующей антигипертензивной терапии за 2 нед до начала исследования. Все больные прошли амбулаторное обследование в ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России с целью верификации причины АГ по 2-этапной схеме обследования, и у всех включенных в исследование был установлен диагноз ГБ.

Из исследования были исключены больные с вторичными формами АГ, нарушениями ритма сердца, ишемической болезнью сердца, нарушением мозгового кровообращения в течение последних 6 мес, заболеваниями артерий нижних конечностей, желудочно-кишечного тракта, дыхательной и нервной системы.

Анализ, проведенный после разделения больных на группы по степени ССР с учетом критериев исключения, показал, что значительную часть 2-й группы (61%) составили больные АГ с нарушениями углеводного или липидного обмена и страдающие метаболическим синдромом, а в 3-й группе все больные имели сопутствующий СД. В настоящее время общепризнанным является тот факт, что у больных с метаболическим синдромом наблюдаются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, а сам метаболический синдром предшествует возникновению таких болезней, как СД 2 и атеросклероз [20, 21], сопровождающихся существенными нарушениями микроциркуляции. Принимая это во внимание, можно предположить, что во 2 и 3-й группах будет выявлено прогрессивное ухудшение показателей микроциркуляции.

Всем участникам эксперимента проводили измерение АД методом Короткова, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение 1 мин перед началом исследования. Исследовали параметры микроциркуляции крови

в коже при помощи одноканального лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-02» и блока «ЛАКК-ТЕСТ» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия), позволяющих проводить исследование периферического кровотока в видимой красной области спектра (длина волны 630 нм) в 1 мм<sup>3</sup> кожи при постоянно поддерживаемой температуре в области исследования (+32°C). Метод ЛДФ позволяет оценить характер кровотока, который оценивается в определенном объеме ткани, амплитуда сигнала формируется в результате отражения лазерного излучения от эритроцитов, находящихся в артериолах, капиллярах, венах и артериоло-веноулярных анастомозах кожи, где скорость кровотока различна. Применяется алгоритм усреднения, позволяющий получить средний доплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, попадающих в зондируемую область исследования [11].

Активные и пассивные звенья модуляции микрокровотока в амплитудно-частотном диапазоне формируют 5 неперекрывающихся частотных диапазонов в полосе частот от 0,005 до 3 Гц; 0,007–0,017 Гц – диапазон эндотелиальной активности; 0,023–0,046 Гц – диапазон нейрогенной активности; 0,06–0,15 Гц – диапазон миогенной активности; 0,21–0,6 Гц – диапазон респираторного ритма; 0,7–1,6 Гц – диапазон кардиального ритма [22, 23]. Микроциркуляторные расстройства не всегда проявляются в условиях покоя, в связи с чем необходимо проведение функциональных проб, которые подразделяются на констрикторные и дилататорные. К констрикторным относятся дыхательная проба (ДП), проба с венозной окклюзией (ВО) и постуральная проба. К дилататорным – тепловая (ТП), электростимуляционная (ЭстП) и проба с артериальной окклюзией (ОП) [11, 12].

ЛДФ проводили в точке на правом предплечье, расположенной по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей, в положении больного лежа на спине, после 15-минутного периода адаптации в помещении при температуре 23–24°C.

Исследование выполняли в следующей последовательности:

- 1) запись исходных параметров микроциркуляции;
- 2) констрикторные пробы;
- 3) дилататорные пробы.

Начинали с регистрации исходных параметров перфузии в течение 6 мин, после чего проводили функциональные пробы. Первыми проводили констрикторные функциональные пробы. Степень констрикции (ΔМ) рассчитывали по формуле:  $\Delta M = (M_{исх} - M_{мин}) / M_{исх} \times 100\%$ , где  $M_{исх}$  – средний уровень исходной перфузии,  $M_{мин}$  – минимальный уровень перфузии при проведении пробы.

После записи исходных параметров микроциркуляции в течение 1 мин для выполнения ДП участника эксперимента просили задержать дыхание на 15 с на высоте вдоха, затем пробу повторяли после 1–2-минутного периода отдыха. Результат оценивали по пробе с максимальным уровнем снижения перфузии.

Для выполнения пробы с ВО в течение 1 мин нагнетали воздух в манжету тонометра, расположенного на плече участника эксперимента, до 40–45 мм рт. ст. на 1 мин, после декомпрессии в течение 4 мин регистрировали восстановление кровотока.

После выполнения констрикторных проб переходили к выполнению дилататорных. Степень максимального прироста перфузии (ΔМ) рассчитывали по формуле:  $\Delta M = M_{макс} / M_{исх} \times 100\%$ , где  $M_{исх}$  – средний уровень исходной перфузии,  $M_{макс}$  – максимальный уровень перфузии при проведении пробы.

Для выполнения дилататорных проб после регистрации исходного кровотока ступенчато повышали локальную температуру под датчиком на предплечье до +42°C с помощью термостата со скоростью 4°C/мин, далее в течение 1,5 мин поддерживали заданную температуру и затем быстро (в течение 10 с) возвращались к исходным

значениям температуры (+32°C), восстановление перфузии регистрировали на протяжении 7 мин.

ЭстП проводилась на другом участке кожи предплечья. Датчик перемещали на 10–15 см проксимальнее исходной точки по наружной поверхности предплечья (ориентировочно граница средней трети и верхней трети предплечья). В течение 1 мин проводили запись исходной перфузии, а затем на протяжении 1 мин проводили электростимуляцию (сила тока – 0,5 мА, частота – 2 Гц, длительность импульса – 0,5 мс) и регистрировали характер кровотока в течение 6 мин после окончания воздействия.

Для выполнения пробы с АО проводили смену датчика и области исследования. Датчик устанавливали по наружной поверхности предплечья на 5–8 см проксимальнее стандартной точки (ориентировочно середина предплечья), производили запись исходной перфузии в течение 1 мин, затем быстро нагнетали давление в манжете тонометра, расположенного на плече, до значений, превышающих САД участника эксперимента на 50–60 мм рт. ст., на 5 мин и после быстрой декомпрессии регистрировали характер восстановления перфузии. Оценивали степень максимального прироста перфузии, относительное изменение прироста перфузии по формуле:  $\Delta M_{относ} = [(M_{макс} - M_{исх}) / M_{исх}] \times 100\%$ .

Исходно оценивали уровень базовой перфузии (М), среднеквадратичное отклонение (σ), коэффициент вариации (Kv) и амплитудно-частотные характеристики отраженного сигнала. Вклад пассивных (веноулярный – Ав и кардиальный – Ас) и активных (эндотелиальный – Аэ, нейрогенный – Ан, миогенный – Ам) звеньев модуляции микрокровотока оценивали с использованием математического аппарата Вейвлет-преобразования. Вклад каждого звена в общие параметры перфузии оценивали в условных перфузионных единицах (пФ) по максимальным значениям амплитуды колебаний в соответствующих частотных диапазонах. Кроме абсолютных значений Аmax осцилляций, оценивали функциональный вклад каждого звена в модуляцию микрокровотока по формуле:  $(A_{max} / 3\sigma) 100\%$  и вклад в общий уровень тканевой перфузии по формуле:  $(A_{max} / PM) 100\%$ . Данные нормированные параметры рассчитывались в автоматическом режиме после определения значения Аmax в соответствующем частотном диапазоне [13].

Полученные данные представлены в виде средних значений по группам с их стандартным отклонением ( $M \pm STD$ ). Для обработки полученных результатов использовали непараметрические методы статистики. Для определения различий между группами использовали критерий Манна–Уитни. Обработку полученных результатов проводили с помощью программы Open Office, Statistica 10. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследований и обсуждение

Исходные показатели микроциркуляции кожи, АД и ЧСС в покое приведены в табл. 1.

Показатель «базовой перфузии» кожи М был минимален в группе контроля. Статистически достоверное увеличение данного показателя отмечалось в группах больных, страдающих АГ, независимо от степени риска, достигая максимума в группе больных с очень высоким ССР ( $4,3 \pm 0,2$  пФ в группе контроля и  $6,6 \pm 1,3$  пФ в 3-й группе); см. табл. 1. Увеличение «базовой перфузии» у больных АГ отмечали А.А.Федорович [13], М.Росси [9], В.Грыглеуска [16], а ее существенное увеличение у больных СД 2 согласуются с ранее проведенными исследованиями Л.А.Лобанковой [18].

Данные изменения показателя «базовой перфузии» кожи могут быть связаны с несколькими факторами. В первую очередь необходимо отметить, что при проведении ЛДФ в область, находящуюся под датчиком, попадают сосуды разного калибра и с разными скоростями кровотока. Это можно выразить формулой  $M = V1 \times n1 + V2 \times n2 + V3 \times n3 + V4 \times n4$ , где М – показатель микроциркуляции,

$n$  – количество эритроцитов в артериолах ( $n_1$ ), венулах ( $n_3$ ), капиллярах ( $n_2$ ) и шунтированных сосудах ( $n_4$ ),  $V$  – скорость кровотока в этих сосудах. Отсюда следует, что  $M$  (в покое это «базовая перфузия») увеличивается как при увеличении скорости кровотока в различных звеньях микроциркуляторного русла, так и при увеличении диаметра и/или количества функционирующих сосудов.

В нашем исследовании в 1-й группе средние уровни САД и ДАД были повышены незначительно, что стало результатом предшествующей адекватной гипотензивной терапии, непродолжительным сроком, прошедшим от начала заболевания, и небольшой степенью повышения АД (90% больных АГ 1-й степени), во 2 и 3-й группах средний уровень АД был выше и составил  $147,1 \pm 3,5$  и  $145,6 \pm 4,4$  мм рт. ст. соответственно. В группах больных АГ уровень перфузионного давления (вследствие повышения АД) был достоверно выше, чем в группе контроля, что, возможно, способствовало увеличению уровня перфузии кожи во всех группах больных АГ.

Однако следует подчеркнуть, что увеличение «базовой перфузии» может наблюдаться и за счет открытия артериовенозных шунтов (компонент  $V_4 \times n_4$ ) без изменений со стороны капиллярного кровотока (компонент  $V_2 \times n_2$ ), определяющего «истинную» перфузию тканей (В.И.Козлов, 2012). Возможен еще один механизм «ложного» увеличения «базовой перфузии» кожи, связанный с изменениями в венозном звене с преобладанием венозного застоя и реологических нарушений кровотока [11]. При этом показатель  $M$  возрастает за счет компонента  $V_3 \times n_3$ . Концепция о прогрессировании венозного застоя в микроциркуляторном звене нашла дополнительное подтверждение при анализе «вазомоций» в соответствующем диапазоне частот. Известно [11, 24], что в регуляции кровотока принимают участие активные и пассивные механизмы. К пассивным механизмам относятся: пульсовые колебания (кардиальный ритм), отражающие объем артериальной крови, притекающей к микроциркуляторному руслу, и дыхательные волны (венулярный ритм). В связи с этим было предложено оценивать состояние оттока от микроциркуляторного русла именно по величине венулярного ритма [24, 25].

В нашем исследовании, как и в ранее проведенных исследованиях [13, 25], отмечено достоверное увеличение венулярного ритма при сравнении групп с нормотонзией и больных с высоким и очень высоким риском ССО: во 2 и 3-й группах больных амплитуда респираторного ритма составила  $0,12 \pm 0,02$  пФ, что на  $1/3$  выше показателя контрольной группы. В то же время величина кардиального ритма, ассоциируемая с артериолярной дилатацией, во всех группах была сравнима (см. табл. 1).

Тонус сосудов зависит от степени сокращения их гладкомышечных клеток. Компонент тонуса, сохраняющийся даже после устранения нейрогуморальных влияний, называют миогенным. Известно, что он является наиболее изменчивым, может возрастать при увеличении растягивающего давления (эффект Бейлиса) и подвержен регулирующим воздействиям посредством нейрогенных и гу-

моральных факторов. Миогенный тонус принимает активное участие в оптимальной регуляции кровотока. Наряду с нейрогенным ритмом, по величине которого оценивают влияние симпатической нервной системы, и эндотелиальным ритмом, отражающим функциональную активность микрососудистого эндотелия, миогенный ритм относят к активным механизмам регуляции кровотока [24].

При оценке состояния механизмов, формирующих миогенный тонус микрососудов, предложено несколько подходов [11, 26]. Так, при интерпретации данных ЛДФ, полученных в «базовом» состоянии, о величине этого компонента сосудистого тонуса судят по амплитуде «вазомоций» в соответствующем «миогенном» диапазоне [11].

При спектральном анализе «активных» тонусформирующих звеньев регуляции микрокровотока выявлено достоверное повышение  $A_{m\max}$  и  $A_{n\max}$  в 3-й группе. Согласно [11] нейрогенный тонус может быть рассчитан по формуле:  $NT = \sigma \times P_{cp} / A_{n \times M}$ , а миогенный тонус – по формуле:  $MT = \sigma \times P_{cp} / A_{m \times M}$ , где  $\sigma$  – среднее квадратическое отклонение показателя ЛДФ,  $P_{cp}$  – среднее АД,  $A_n$  – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в нейрогенном диапазоне,  $A_m$  – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в миогенном диапазоне,  $M$  – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (табл. 2).

Отсюда следует, что максимальное снижение как миогенного, так и нейрогенного тонуса наблюдалось в 3-й группе, что отражает такие характерные для СД изменения периферической микрогемодинамики, как симпатическая денервация сосудов и вазодилатация на уровне артериол и прекапилляров [27]. Снижение миогенного тонуса у больных СД, сочетающееся с изменением ангиоархитектоники (эутрофического ремоделирования с увеличением внешнего диаметра), показано при изучении изолированных микрососудов кожи I.Schofield и соавт. [26].

Для оценки реактивности микрососудистого русла проводили функциональные пробы. При ДП снижение перфузии отражает эффективность механизмов активации суживающих волокон симпатoadrenalовой нервной системы, а при пробе с ВО – реактивность гладкомышечного аппарата прекапиллярных артериол при активации венулярно-артериолярного рефлекса [12].

При проведении констрикторных проб в 3-й группе (больные с очень высоким ССР и СД 2) получено увеличение констрикторного ответа по сравнению со всеми группами (достоверно относительно 2-й группы при  $p < 0,05$ ); табл. 3. Из физиологии известно, что способность гладкомышечных клеток укорачиваться зависит от величины их исходного тонуса: чем он ниже, тем больше степень укорочения миоцитов в ответ на констрикторный стимул, и наоборот: чем выше исходный тонус, тем ниже сократительная реакция. В данной группе повышение констрикторного ответа на все виды примененных стимулов можно объяснить пониженным нейрогенным и миогенным компонентами формирования исходного тонуса микрососудов кожи. Таким образом, можно

**Таблица 2. Нейрогенный и миогенный тонус микрососудов (по А.И.Крупаткину, 2005)**

Компонент тонуса	Группа контроля (n=27)	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=9)
Нейрогенный	53,9±3,7	55,7±14,2	52,8±5,9	41,6±10,7
Миогенный	76,3±7,9	39,5±6,6*	50,4±7,3	43,0±10,2*

\*Достоверно относительно группы контроля при  $p < 0,05$ .

**Таблица 3. Результаты констрикторных проб**

Параметры	Группа контроля (n=27)	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=9)
$\Delta M$ ДП, %	38,9±2,8	38,7±6,2	32,8±3,7	46,2±4,4#
$\Delta M$ ВО, %	46,8±2,2	45,8±4,5	40,0±4,0	56,6±6,6#

#Достоверно относительно 2-й группы при  $p < 0,05$ .

Таблица 4. Результаты дилататорных проб

Параметры	Группа контроля (n=27)	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=9)
ΔМ ТП, %	646,6±39,8	462,4±85,5*	490,0±36,8*	658,5±77,0
ΔМ ЭстП, %	608,2±62,6	432,2±61,5	468,5±46,8	350,0±46,1*
ΔМ ОП, %	410,7±28,0	388,5±66,0	315,1±29,8	351,2±51,9

\*Достоверно относительно группы контроля при  $p < 0,05$ .

говорить о том, что в группах больных АГ среднего и высокого ССР реактивность микрососудов кожи по отношению к сосудосуживающим стимулам снижена, а в группе с очень высоким ССР – повышена.

Несколько иные данные получены при проведении дилататорных проб (табл. 4).

Степень прироста перфузии во время дилататорных проб отражает резервные возможности микроциркуляторного русла по увеличению кровотока как за счет прироста диаметра, так и количества сосудов, способных включиться в кровоток и принять дополнительный объем крови. Снижение тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров происходит под влиянием целого ряда биологических факторов (субстанция P, кальцитонин-генродственный пептид, нейрокинин А, аденозинтрифосфат, оксид азота – NO и т.д.).

ТП используется для оценки состояния местных регуляторных механизмов кожного кровотока: в первые минуты действия температуры характер нарастания уровня перфузии определяется по большей части нейрогенными факторами, которые при дальнейшем нагревании уступают место метаболическим факторам, в частности синтезу NO [28, 29]. В нашем исследовании данные ТП оказались несколько парадоксальными: ожидаемое снижение прироста кровотока получено не было, что, возможно, связано с тем, что пациенты находились на терапии ПСП. При электростимуляции чувствительных нервных окончаний кожи конечностей выделяются нейропептиды, влияющие на дилататорную способность микрососудов. А во время проведения окклюзионной пробы оценивается наличие дисфункции эндотелия и его способность к вазодилатирующему влиянию, реакция сосудов на присутствие вазодилатирующих продуктов анаэробного метаболизма, появившихся вследствие ишемии, и увеличение объемной скорости кровотока в микрососудах после снятия окклюзии.

В нашем случае при проведении дилататорных проб отмечалось снижение резерва капиллярного кровотока на все виды дилататорных стимулов. Наиболее выраженным это снижение оказалось в 3-й группе при ЭстП ( $p < 0,05$ ), что может быть объяснено как наличием артериовенозного шунтирования и отсутствием должного кровоснабжения капиллярного русла, так и нарушением иннервации периферических сосудов. Известно, что показатель М характеризует вазодилатацию сосудов кожи, вызванную антидорным рилизингом вазоактивных пептидов из сенсорных пептидергических периваскулярных волокон [11], уменьшение данного показателя свидетельствует об уменьшении эффекторной функции нервных волокон. По мере прогрессирования СД в условиях хронической гипергликемии происходит неферментативное гликирование белков нерва, что приводит к хроническому замедлению проведения возбуждения по нерву, нарушению аксонального транспорта, структурному повреждению нервов [27], следствием этого на микроциркуляторном уровне является вазодилатация и открытие артериовенозных шунтов.

Также необходимо отметить, что прирост перфузии в группе с высоким и очень высоким ССР при проведении ОП был ниже, чем в группе больных со средним ССР. Аналогичные данные получены P.Vuilleumier при обследовании 862 женщин: при проведении пробы с реактивной гиперемией в исследуемой популяции наблюдалось сни-

жение прироста перфузии по мере увеличения степени ССР [30]. Однако в исследовании P.Vuilleumier оценивались показатели микроциркуляции кожи в популяции практически здоровых женщин и проводилась проба с 2-минутной окклюзией, в результате чего возможно получение расхождения в данных. По нашим данным, в группе больных с очень высоким ССР и СД дальнейшего снижения прироста перфузии не отмечалось. Поскольку ранее Т.В.Лобжанидзе [19] были получены аналогичные результаты при проведении ЛДФ у больных СД 2, получавших метформин, можно предполагать, что в нашем исследовании терапия ПСП также оказывала влияние на уровень прироста перфузии капиллярного кровотока во время окклюзионной пробы.

## Заключение

На основании данных, полученных в проведенном исследовании, можно сделать следующие выводы относительно изменений в микроциркуляторном русле кожи у больных АГ:

1. По мере увеличения степени ССР у больных АГ происходит прогрессивное увеличение уровня «базовой перфузии» с максимальным подъемом в группе с очень высоким ССР.
2. Наблюдается усугубление признаков венозного застоя по мере увеличения степени ССР.
3. В группе больных АГ среднего, высокого и очень высокого ССР выявлено снижение миогенного тонуса микрососудов в сопоставлении с группой с нормотонией.
4. У больных АГ наблюдается тенденция к снижению резерва капиллярного кровотока по сравнению с практически здоровыми людьми с нормотонией.
5. Значимое максимальное снижение резерва кровотока выявляется при проведении дилататорной ЭстП в группе с очень высоким ССР.

## Литература

1. Serné EH, Gans RO, ter Maaten JC et al. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension* 2001; 38: 238–42.
2. Muijsen ML, Rizzoni D, Salvetti M et al. Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1439–44.
3. Farkas K, Kolossváry E, Járzi Z et al. Noninvasive assessment of microvascular endothelial function by laser Doppler velocimetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis* 2004; 17: 97–102.
4. Fegan PG, Tooke JE, Gooding KM et al. Capillary pressure in subjects with type 2 diabetes and hypertension and the effect of antihypertensive therapy. *Hypertension* 2003; 41: 1111–7.
5. Irving R, Walker B, Noon J. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 271–6.
6. Jung F, Mrowietz C, Labarrere C. Primary cutaneous microangiopathy in heart recipients. *Microvasc Res* 2001; 62: 154–63.
7. Feibl F, Liaudet L, Levy BI, Waeber B. Hypertension and microvascular remodeling. *Cardiovasc Res* 2008; 78: 274–85.
8. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol* 2008; 105: 370–2.
9. Rossi M, Carpi A, Galetta F et al. Spectral analysis of laser Doppler skin blood flow oscillations in human essential arterial hypertension. *Microvasc Res* 2006; 72: 34–41.
10. Roustit M, Cracowski J-L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation* 2011; 19: 47–64.
11. Крупаткин АИ, Сидоров ВВ. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005; с. 84–91.
12. Маколкин В.И. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт, 2004; с. 73–87.

13. Федорович АА. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2010; 9 (1): 33: 49–60.
14. Carberry PA, Shephard AM, Johnson MM. Resting and maximal forearm skin blood flow are reduced in hypertension. *Hypertension* 1992; 20 (3): 349–55.
15. Rossi M, Bradbury A, Magagna A et al. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment. *Hypertension* 2011; 29 (8): 1569–76.
16. Gryglewska B, Necki M, Swynar M et al. Neurogenic and myogenic resting skin blood flow motion in subjects with masked hypertension. *J Physiol Pharmacol* 2010; 61 (5): 551–8.
17. Васильев АП, Стрельцова НН, Секисова МА, Савчук ТЕ. Функциональное состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (5): 24–9.
18. Лобанкова ЛА, Лобжанидзе ТВ, Кобалава ЖД. Состояние микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертензией и нарушениями регуляции углеводного обмена. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы артериальной гипертензии», 2003.
19. Лобжанидзе ТВ. Оценка функционального состояния микроциркуляции и эффективность эпросартана у больных артериальной гипертензией и различными нарушениями регуляции углеводного обмена. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2003.
20. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. М., 2009.
21. Ройтберг ГЕ. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
22. Kvertno HD, Stefanovska A, Bracic A et al. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc Res* 1999; 57: 298–309.
23. Применение вейвлет-преобразования для анализа лазерных доплеровских флоурограмм. Материалы IV Всероссийского симпозиума «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». 2002; с. 28–39.
24. Васильев АП, Стрельцова НН, Секисова МА. Микроциркуляция у больных ишемической болезнью сердца с гиперхолестеринемией. *Лазерная медицина*. 2008; 12 (1): 47–50.
25. Козлов ВИ, Азизов ГА, Гурова ОА и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Метод. пособие. М., 2012.
26. Schofield I, Malik R, Izzard A et al. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus. Evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002; 106: 3037–43.
27. Верткин АЛ, Ткачева ОН, Торихоева ХМ и др. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, диагностика, лечение, прогноз. Метод. рекомендации. М., 2005.
28. Lu Escher TF, Noll G. Endothelial function as an end-point in interventional trials: concepts, methods and current data. *J Hypertens* 1996; 14 (2): 111–9.
29. Aversano T, Ouyang P, Silverman H. Blockade of the ATP-sensitive potassium channel modulates reactive hyperemia in the canine coronary circulation. *Circ Res* 1991; 69: 618–22.
30. Vuilleumier P, Decosterd D, Maillard M et al. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J Hypertension* 2002; 20: 1753–7.
31. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. М., 2010; с. 9–13.
32. Krupatkin AI. Dynamic oscillatory circuit of regulation of capillary hemodynamics. *Human Physiol* 2007; 33 (5): 595–602.
33. Stewart J, Koben A, Brouder D et al. Noninvasive interrogation of microvasculature for signs of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure. *Am J Heart Circ Physiol* 2004; 287: 2687–96.
34. Kam PCA, Govender G. Nitric Oxide: basic science and clinical applications. *Anaesthesia* 1994; 49: 515–21.
35. Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of NO synthesis products systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 1992; 90: 278–81.
36. Gunnar B, Charkoudian N. Sympathetic neural control of integrated cardiovascular function: insights from measurement of human sympathetic nerve activity. *Muscle Nerve* 2007; 36 (5): 595–614.
37. Soderstrom T, Stefanovska A, Veber M, Svensson H. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: 1638–46.

\*

---

# Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями

Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова

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

## Резюме

В 2013 г. экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) были подготовлены рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией (АГ) с метаболическими нарушениями. По сравнению с предыдущими рекомендациями РМОАГ были расширены главы, посвященные диагностике и коррекции отдельных метаболических нарушений, таких как ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена, гиперурикемия. Кроме того, была добавлена глава об особенностях ведения пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2 (СД 2). Алгоритмы диагностики и лечения метаболических расстройств метаболического синдрома и СД 2, представленные в настоящих рекомендациях, позволят своевременно выявлять и корригировать эти состояния, что в свою очередь приведет к снижению у больных АГ риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, артериальная гипертония, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, гиперлипидемия, антигипертензивная терапия, рекомендации.

## Recommendations on treatment strategies in hypertensive patients with metabolic disorders

Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova

## Summary

In 2013 experts of The Russian Medical Society on Arterial Hypertension (RMSAH) had prepared recommendations about management of patients with arterial hypertension (AH) and metabolic disorders (such as obesity, carbohydrate and lipid metabolism, hyperuricemia) and which chapters about diagnosis and correction were expanded, compared to the previous RMSAH recommendations. We also added a chapter about management of patients with AH and type 2 diabetes (T2D). Treatment and diagnosis algorithms of metabolic syndrome (MS) and T2D, discussed in these recommendations, will help us early identify and correct these disorders and will reduce cardiovascular events in patients with AH, even mortality one.

**Key words:** metabolic syndrome, arterial hypertension, visceral adiposopathy, insulin resistance, hyperglycaemia, hyperlipidemia, antihypertensive drugs, recommendations.

## Сведения об авторах

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: julio01@mail.ru

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

Переоценить роль артериальной гипертонии (АГ) как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе фатальных, сложно. А сочетание АГ с ожирением, нарушениями углеводного и липидного обмена приводит к возрастанию этого риска в несколько раз. Так риск развития ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда у этих больных возрастает в 2–4 раза, острого нарушения мозгового кровообращения – в 4–6 раз и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – в 2,3 раза [1].

Данные исследования EUROASPIRE IV, которые были доложены на последнем кардиологическом конгрессе в Амстердаме в сентябре 2013 г., продемонстрировали, что распространенность метаболических нарушений у больных ССЗ, в частности ишемической болезни сердца, крайне высока и продолжает расти [2]. Из 8 тыс. больных, которые были включены в исследование, 38% имели ожирение разной степени выраженности, не избыточную массу тела, а именно ожирение, и это против 32% в исследовании EUROASPIRE I. А распространенность центральной формы ожирения выросла с 51 до 57%. Распространенность сахарного диабета типа 2 (СД 2) в этой популяции достигла рекордных 40% процентов, причем 15% этих больных не знали о наличии у них заболевания.

В связи с этим в 2013 г. Российское медицинское общество по АГ подготовило и выпустило рекомендации, посвященные ведению больных АГ с метаболическими нарушениями и СД 2. Это довольно объемный документ, в который вошли разделы, посвященные диагностике и лечению отдельных метаболических нарушений, таких как ожирение, нарушения углеводного, липидного обмена, гиперурикемии, а также особенностям ведения больных АГ с метаболическим синдромом (МС) и СД 2.

Наиболее часто выявляемыми метаболическими нарушениями у больных АГ являются ожирение, нарушения углеводного, липидного обмена и гиперурикемия. При сочетании у пациента абдоминального типа ожирения с 2 другими факторами риска (ФР), такими как нарушения

углеводного и/или липидного обмена и/или АГ, можно говорить о наличии у него МС.

Согласно настоящим рекомендациям **определение МС** остается прежним. Эксперты твердо стоят на позициях, что МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ.

Прежними остались и **диагностические критерии МС**. **Основной признак:** центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

**Дополнительные критерии:**

- АГ (артериальное давление – АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л);
- снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности – ЛПВП ( $< 1,0$  ммоль/л у мужчин;  $< 1,2$  ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $6,1$  ммоль/л и более);
- нарушение толерантности к глюкозе – НТГ (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах  $7,8$  ммоль/л и более и менее  $11,1$  ммоль/л).

**Методы диагностики АГ** у этой категории пациентов в общем соответствуют общепринятым, однако хочется обратить внимание, что независимо от того, какая методика измерения АД используется (офисное, домашнее, 24-часовое), необходимо применять манжету соответствующего размера (раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча). Манжета, которая является слишком короткой и не надлежащим образом охватывает плечо, может привести к завышенным показателям АД [3].

В результате исследований, в том числе выполненных в ИКК им. А.Л.Мясникова, было установлено, что МС спо-

способствует более тяжелому течению АГ, тяжесть которой определяется количеством компонентов МС [4]. У больных АГ с МС по данным суточного мониторирования АД выявляются более высокие средние значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), более выраженные нарушения суточного ритма АД, высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенная вариабельность АД [5]. Вместе с тем у пациентов с МС, особенно молодого возраста, часто выявляются нарушения суточного профиля АД на фоне высокого нормального уровня АД. Недостаточное снижение АД в ночные часы, которое является дополнительным самостоятельным фактором риска развития инсультов и острых инфарктов миокарда, может быть единственным признаком нарушения суточного ритма АД у этих больных или сохраняться на фоне нормализации АД днем в результате лечения [6, 7].

Кроме того, тяжесть АГ у больных с МС обусловлена ранним и выраженным поражением органов-мишеней. Было установлено, что у больных с МС по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений вероятность поражения сердца и мозга увеличивается почти в 5 раз, почек – в 3 раза и вероятность поражения сосудов – в 2 раза [5].

В связи с этим в настоящих рекомендациях была основана необходимость обязательного проведения суточного мониторирования АД у пациентов с МС даже при нормальных значениях клинического АД и необходимость оценки состояния органов-мишеней уже при 1-й степени АГ. В качестве обязательных диагностических процедур были рекомендованы: эхокардиография с определением индекса миокарда массы левого желудочка, исследование функции почек с определением микроальбуминурии и дуплексное сканирование экстракраниальных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа.

**Основные принципы лечения** больных АГ с метаболическими нарушениями сохраняют свою актуальность:

- Снижение массы тела.
- Достижение хорошего метаболического контроля.
- Достижение оптимального уровня АД.
- Предупреждение острых и отдаленных ССО.

**Тактика ведения** больных АГ с метаболическими нарушениями согласно настоящим рекомендациям и в соответствии с рекомендациями Европейского общества по гипертонии – ESH и Европейского общества кардиологов – ESC (2013 г.) зависит от количества сопутствующих ФР и степени АГ. Так пациенты с АГ 1–2-й степени и с 1–2 ФР относятся к категории пациентов умеренного или среднего дополнительного риска. Тактика ведения таких пациентов заключается в изменении образа жизни с целью коррекции всех имеющихся модифицируемых ФР в течение нескольких недель. При отсутствии достаточного контроля АД (<140/90 мм рт. ст.) необходимо начать антигипертензивную терапию (АГТ).

Пациенты с 3 и более ФР, а также больные АГ с МС и СД 2, независимо от степени АГ, относятся к категории пациентов высокого и очень высокого дополнительного риска. У таких больных АГТ следует начать безотлагательно наряду с немедикаментозными методами лечения.

В настоящих рекомендациях в соответствии с последними рекомендациями по диагностике и лечению АГ ESH/ESC (2013 г.) согласованы уровни АД, при которых рекомендовано начинать АГТ у пациентов с метаболическими нарушениями. Исследования, проведенные на настоящий момент, не подтверждают целесообразность начала АГТ у пациентов этой категории при высоком нормальном уровне АД. В связи с этим АГТ у пациентов с МС предложено начинать при уровне АД >140/90 мм рт. ст. Целевыми значениями АД у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями являются уровень САД <140 и ДАД <90 мм рт. ст., у пациентов с СД – уровень САД <140, а ДАД <85 мм рт. ст.

Несмотря на изменения в системе стратификации больных АГ, которые были предложены ESH/ESC в 2013 г. (МС был вынесен за рамки стратификационной схемы), лица с МС и АГ относятся к категории пациентов с высоким или очень высоким суммарным сердечно-сосудистым риском, степень этого риска (высокий или очень высокий) определяется уровнем АД и наличием субклинического поражения органов-мишеней. При повышении АД >140 и 90 мм рт. ст. АГТ у этой категории пациентов необходимо начинать безотлагательно наряду с немедикаментозными методами лечения и коррекцией сопутствующих ФР [8].

Первоочередной задачей лечения пациентов с метаболическими нарушениями и АГ являются диагностика и лечение ожирения, нарушений углеводного и/или липидного обмена, гиперурикемии. Лечение АГ у этой категории пациентов без коррекции сопутствующих метаболических нарушений вряд ли приведет к успеху. В связи с этим в настоящих рекомендациях уделено много внимания отдельным метаболическим нарушениям.

### Ожирение

С МС ассоциируется абдоминальное, центральное или висцеральное ожирение, когда основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, туловище, шее и лице (мужской или андронидный тип ожирения), именно при этом типе ожирения значительно чаще, чем при глутеоморальном, когда жир располагается на бедрах и ягодицах, наблюдаются ССО и развивается СД.

При окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин можно предположить наличие у пациента абдоминального типа ожирения.

Несмотря на большое число исследований, посвященных проблеме лечения ожирения, задача эта остается крайне трудной и требует больших усилий как со стороны врача, так и больного. На настоящий момент установлено: единственное, что действительно приводит к уменьшению массы жира, – это энергетический дефицит, т.е. преобладание расхода энергии над ее поступлением.

Наиболее простой, понятный, а главное, воспроизводимый способ создания энергетического дефицита – это гипокалорийная диета. Расчет калорий производится индивидуально по формуле.

Вместе с тем считается установленным фактом, что в ходе соблюдения гипокалорийной диеты наблюдается уменьшение всех видов расхода энергии, в том числе и основного обмена, что является мерой адаптации организма к снижению поступающей энергии и уменьшает ее эффективность. Для того чтобы это предотвратить, возможно чередование изо- и гипокалорийного режима. Во-первых, это позволяет пациентам «отдохнуть» от ограничений, свойственных разгрузочному режиму, во-вторых, при возвращении к обычному изокалорийному питанию (но с ограничением жиров) организм может восстанавливать обычный расход энергии. При таком комбинированном режиме диетотерапии, в связи с более легкой его переносимостью, наблюдается гораздо меньшее число отказов от лечения при сохранении его эффективности.

Необходимо помнить, что ожирение – хроническое, склонное к рецидивированию заболевание. Исходя из этого необходимо ориентировать пациентов одновременно и на посильное снижение массы тела (5–10% от исходного является достаточным для снижения риска ССО и смерти от них), и на поддержание достигнутого на данный момент результата. Вместе с тем врач, принимаясь за лечение больного с ожирением и назначая ему диетотерапию, должен также учитывать, что при ошибках в тактике лечения могут появляться нежелательные побочные эффекты, связанные с недостатком тех или иных компонентов пищи, в частности белка, минералов, витаминов, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон. Это те факторы пищи, которые мы на-

зывается незаменимыми. Понятно, что диета, направленная на лечение ожирения, должна содержать физиологическую норму данных веществ.

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 ХС 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 показаны аэробные упражнения. Самые распространенные разновидности аэробных нагрузок – так называемые циклические виды спорта: ходьба, плавание, бег, коньки, лыжи, велосипед, теннис, баскетбол, танцы и фитнес. Предпочтительны ежедневные, но не менее 3 раз в неделю физические нагрузки общей продолжительностью не менее 150 мин в неделю [8].

При индексе массы тела более 30, наличии других ФР и неэффективности мероприятий по изменению образа жизни можно рассмотреть возможности медикаментозной терапии. В настоящее время единственным разрешенным препаратом для снижения массы тела у больных ССЗ является кишечный ингибитор липаз орлистат (120 мг 3 раза в день) в течение 6–12 мес. В настоящих рекомендациях препараты на основе сибутрамина исключены из списка рекомендованных у пациентов с ожирением и ССЗ.

У пациентов с АГ и морбидным ожирением следует рассмотреть возможности бариатрической хирургии.

**Нарушения углеводного обмена** или предиабет включают нарушение гликемии натощак (НГН) и НТГ.

НТГ определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте – ПГТТ  $\geq 7,8$  и менее 11,1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л.

НГН определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы натощак 6,1 и более и менее 7,0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л.

Дифференцировать статус предиабетических нарушений углеводного обмена – наличие НГН, НТГ или их комбинации, можно только после проведения ПГТТ. Нарушения углеводного обмена являются самостоятельным ФР развития ССО и СД 2.

Медикаментозное лечение проводится в отсутствие достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий (диетотерапия и физические нагрузки) и высокой степени риска развития СД 2 и/или атеросклероза, показано присоединение препаратов, влияющих на углеводный обмен (бигуаниды, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз).

В настоящее время для медикаментозного лечения нарушений углеводного обмена применяются представители класса бигуанидов метформин и кишечный ингибитор глюкозидаз акарбоза (из списка рекомендованных для коррекции углеводного обмена у пациентов с ССЗ исключены тиазолидиндионы).

Основными свойствами метформина являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать инсулинорезистентность и улучшать секрецию инсулина. Метформин улучшает метаболизм липидов, увеличивает фибринолитическую активность крови, уменьшает активность симпатической нервной системы (СНС), снижает АД у больных с НТГ и СД (САД на 8 мм рт. ст. и ДАД на 4 мм рт. ст., массу тела на 6%).

Механизм действия акарбозы заключается в обратимой блокаде  $\alpha$ -глюкозидаз (глюкомилазы, сахаразы,

мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постпрандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина. Однако прием акарбозы сопровождается большим количеством нежелательных явлений (метеоризм, нарушения стула и т.д.), поэтому его применение часто ограничено.

### Нарушения липидного обмена

В настоящих рекомендациях более подробно освещен раздел, касающийся лечения нарушений липидного обмена. Для больных с МС характерен особый тип дислипидемии: повышение уровня ЛПНП, триглицеридов и снижение ХС ЛПВП.

Немедикаментозное лечение липидных нарушений у больных АГ – первый и обязательный шаг как первичной, так и вторичной профилактики инфаркта миокарда и инсульта. Однако следует реально представлять возможности коррекции образа жизни в улучшении показателей липидного обмена. Так уменьшение потребления калорий сопровождается снижением уровня ЛПНП на 5–10%.

Статины являются основными лекарственными средствами для лечения больных АГ и дислипидемиями. Показания к назначению данного вида терапии определяются степенью сердечно-сосудистого риска и критическим уровнем основных показателей липидного обмена. В соответствии с Европейскими рекомендациями по дислипидемиям уровень ХС ЛПНП – основная цель для терапии [9].

Важным условием терапии, направленной на улучшение углеводного и липидного обменов, является достижение целевых уровней глюкозы и липидов, что снижает степень риска развития СД 2, атеросклероза и ССЗ и повышает продолжительность жизни больных с МС.

### Гиперурикемия

В настоящие рекомендации включен раздел, касающийся диагностики и лечения гиперурикемии. Высокий уровень мочевой кислоты определяется у 25–50% больных АГ и является независимым и значимым ФР развития АГ, коронарной болезни сердца, НТГ, дислипидемий и повышения общей смертности.

При определении уровня мочевой кислоты в крови необходимо соблюдать ряд важных правил. Забор крови должен проводиться натощак. Перед исследованием необходимо придерживаться стандартной диеты без избыточного употребления пищи, богатой белками и пуринами, употребления алкоголя. Важно избегать чрезмерную физическую нагрузку. Нормальным уровнем мочевой кислоты в возрасте до 14 лет считается 120–320 мкмоль/л, старше 14 лет – 150–350 мкмоль/л для лиц женского пола и 210–420 мкмоль – мужского пола. Отмечено, что при повышении ее уровня свыше 534 мкмоль/л резко возрастает риск развития нефролитиаза и подагры.

Основой ведения пациентов с гиперурикемией является низкопуриновая и низкокалорийная диета в сочетании с обильным щелочным питьем (до 2–3 л/сут при отсутствии у пациента сердечной недостаточности и хронической почечной недостаточности). Суточное потребление белков и жиров не должно превышать 1 г/кг соответственно (при наличии хронической почечной недостаточности норма потребления белка составляет 0,6–0,8 г/кг). Пурины пищи составляют примерно 30% выводимого урата. Назначение не содержащей пуринов диеты уменьшает концентрацию урата в плазме только на 10–20%, однако она способствует коррекции массы тела и уровня фосфатов крови, улучшает показатели липидного обмена и препятствует развитию метаболического ацидоза.

В качестве базовой терапии при гиперурикемии и подагре наиболее часто используются ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол), урикозурические средства (бензбромарон, сульфинпиразон, пробенецид), цитрат-

ные смеси (уралит, магурлит, блемарен) и в последнее время блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА (лосартан) и статины (аторвастатин).

### Сахарный диабет

В настоящие рекомендации также добавлен раздел, посвященный СД. К сожалению, на момент установления диагноза СД большинство пациентов уже имеют макрососудистые осложнения, приводящие к инфаркту миокарда, инсульту и т.д. В связи с этим основное внимание необходимо уделять пациентам на этапе формирования у них ФР, когда все изменения еще обратимы [10]. Вместе с тем развитие СД утяжеляет течение АГ и увеличивает риск развития ССО и смерти от них.

СД – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, развившейся вследствие нарушения секреции и/или действия инсулина. СД определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $7,0 \text{ ммоль/л}$  и более и/или глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки  $75 \text{ г}$  безводной глюкозы в ходе ПГТТ  $\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$ . Заболеваемость СД в последнее 10-летие прогрессивно возрастает, приобретающая характер стремительно распространяющейся всемирной эпидемии. По данным IDF (International Data Corporation), распространенность СД в мире в 2011 г. составила 366 млн человек, или 8,3% общей численности населения, из них подавляющее большинство – от 85 до 95% – пациенты с СД 2. При этом примерно еще в 1/2 зарегистрированных случаев СД 2 остается не диагностированным. Еще одной характерной чертой является значительное «омоложение» заболевания – около 50% всех больных СД 2 в мире приходится на наиболее активный и трудоспособный возраст 40–59 лет.

Традиционно диагностику СД осуществляют по уровню глюкозы плазмы натощак, или при случайном измерении, или по результатам ПГТТ. С 2010 г. Американская диабетическая ассоциация и с 2011 г. Всемирная организация здравоохранения приняли решение о возможности использования в качестве диагностического критерия СД уровень гликированного гемоглобина ( $\text{HbA}_{1c}$ ) – интегрального показателя, отражающего средний уровень гликемии за предшествующие 90–120 дней (период жизни эритроцитов). Также с 2011 г. использование  $\text{HbA}_{1c}$  для диагностики СД одобрено и в Российской Федерации.

### Лечение СД 2

Диетотерапия – необходимая составная часть лечения больных СД 2 при любом выборе медикаментозной сахароснижающей терапии.

1. Диетотерапия больных СД 2 с избыточной массой тела/ожирением, не получающих инсулина:

- Принципы гипокалорийного питания.
- Подсчитывать углеводы по системе хлебных единиц (ХЕ) нет необходимости.

2. Диетотерапия больных СД 2 с избыточной массой тела/ожирением, получающих инсулин:

- Принципы гипокалорийного питания.
- Необходим подсчет углеводов по системе ХЕ (как при СД типа 1), по крайней мере в случае использования инсулина короткого действия.

3. Диетотерапия больных СД 2 с близкой к нормальной массой тела, не получающих инсулин:

- Ограничение калорийности не показано, так как снижать массу тела не нужно.
- Подсчитывать углеводы по системе ХЕ нет необходимости. Строгое ограничение простых углеводов при высокой постпрандиальной гликемии.

4. Диетотерапия больных СД 2 с близкой к нормальной массой тела, получающих инсулин:

- Ограничение калорийности не показано, так как снижать массу тела не нужно.
- Необходим подсчет углеводов по системе ХЕ (как при

СД типа 1), по крайней мере в случае использования инсулина короткого действия.

Выбор индивидуальных целей лечения и уровня гликемического контроля зависит от следующих факторов:

- возраста или ожидаемой продолжительности жизни;
- тяжести осложнений и сопутствующей патологии (особенно сердечно-сосудистой);
- риска развития тяжелой гипогликемии.

В настоящее время в России применяются 8 классов сахароснижающих препаратов. По своему механизму действия они подразделяются на 5 групп:

1) препараты, влияющие на инсулинорезистентность (бигуаниды и тиазолидиндионы);

2) средства, стимулирующие секрецию инсулина, – секретогоги (препараты сульфонилмочевины и глиниды);

3) препараты, блокирующие всасывание глюкозы (акарбоза);

4) новые классы препаратов, действие которых основано на инкретиновом эффекте, – агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (идППП-4);

5) инсулины.

Стратификация лечебной тактики и выбор сахароснижающей терапии зависят от исходного уровня  $\text{HbA}_{1c}$ :

- При исходном уровне  $\text{HbA}_{1c}$  6,5–7,5%, т.е. незначительно превышающем целевой, начинать лечение можно с монотерапии. Приоритет отдается средствам с минимальным риском гипогликемий. Препараты выбора: метформин, аГПП-1 и идППП-4.

- При исходном уровне  $\text{HbA}_{1c}$  7,6–9,0% рекомендуется начинать лечение сразу с комбинации 2 сахароснижающих препаратов (ССП) с разным механизмом действия. Наиболее рациональным комбинациям относится сочетание препарата, влияющего на инсулинорезистентность (базовый препарат – метформин), и средства, стимулирующего секрецию инсулина (секретогога – сульфонилмочевины или глинида, идППП-4, аГПП-1).

- При исходном уровне  $\text{HbA}_{1c} > 9,0\%$ , т.е. выраженной глюкозотоксичности, сразу требуется назначение инсулинотерапии или по крайней мере комбинации инсулина с пероральными ССП. В некоторых случаях при отсутствии клинических симптомов декомпенсации (полиурии, жажды, потери массы тела) возможно в качестве попытки начать лечение с комбинации из 2 или 3 ССП. При этом основной такой комбинации должны стать средства с максимальным инсулинсекреторным действием – препараты сульфонилмочевины.

### Антигипертензивная терапия

Современные рекомендации по лечению АГ исходят из принципа равенства всех групп антигипертензивных препаратов при условии адекватного снижения АД. Вместе с тем в лечении АГ у больных с метаболическими нарушениями одно из основных мест принадлежит ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и БРА ввиду их положительного влияния на ключевые звенья патогенеза заболевания. Представители данных групп лекарственных средств снижают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как в плазме, так и тканях и уменьшают активность СНС.

Несомненное достоинство препаратов этой группы – отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмены. Кроме того, имеются работы, в том числе выполненные в ИКК им. А.Л.Мясникова, указывающие на то, что ИАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину и улучшают углеводный обмен. В крупных многоцентровых исследованиях SOLVD, HOPE выявлено значимое снижение числа новых случаев СД среди больных, долгое время получавших ИАПФ. Длительное применение ИАПФ сопровождается уменьшением частоты осложнений СД, а также может привести к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных.

Для лечения АГ у больных с МС, а также СД 2 применяют как недигидропиридиновые (верапамил, дилтиазем), так и дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) пролонгированного действия. Все АК метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмены. Снижение числа новых случаев СД 2 при длительной терапии АК в сочетании с ИАПФ установлено в исследованиях ASCOT (амлодипин + периндоприл), INVEST (верапамил и трандолаприл). В плане предупреждения развития новых случаев СД 2 АК занимают промежуточное положение между ИАПФ (БРА) и селективными  $\beta$ -адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ).

Применение  $\beta$ -АБ для лечения АГ у больных с МС патогенетически обосновано, так как эти препараты снижают повышенную активность СНС. По предотвращению риска развития ССО  $\beta$ -АБ не уступают ИАПФ и АК (Stop-Hypertension-2; UKPDS; MAPHY). Современные высокоселективные  $\beta_1$ -АБ – небиволол, бисопролол, метопролола сукцинат и другие в отличие от неселективных представителей этой группы не оказывают выраженного негативного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмены, не вызывают прибавку массы тела и не усиливают инсулинорезистентность.  $\beta$ -АБ со свойствами вазодилаторов (карведилол, небиволол) способны снижать содержание в крови глюкозы и атерогенных фракций липидов, повышать чувствительность тканей к инсулину. Как показано в исследовании SENIOR, длительное лечение небивололом приводит к значимому уменьшению числа новых случаев СД 2.

Негативные эффекты диуретических препаратов у пациентов с АГ с метаболическими нарушениями хорошо известны. Для лечения АГ у больных с МС предпочтение должно отдаваться метаболически нейтральному тиазидоподобному диуретику – индапамиду и малым дозам гидрохлоротиазида – 12,5–25 мг. Они метаболически нейтральны и не приводят к росту числа новых случаев СД. Низкие дозы тиазидного диуретика (ТД), широко используются в составе комбинированной терапии с БРА или ИАПФ для усиления антигипертензивного эффекта и достижения целевого АД, в том числе у больных СД и МС.

Одной из перспективных групп антигипертензивных средств для лечения пациентов с МС являются агонисты  $I_2$ -имидазолиновых рецепторов ввиду их хорошей антигипертензивной эффективности и способности положительно влиять на состояние углеводного обмена. Наиболее известным представителем данного класса препаратов как в нашей стране, так и за рубежом является моксонидин (Физиотенз). Моксонидин – единственный антигипертензивный препарат, в инструкции по применению которого указана его способность повышать чувствительность к инсулину и улучшать показатели углеводного и липидного обменов. Последнее обусловлено тем, что данный препарат уменьшает симпатическую активность. Это ведет к снижению гидролиза жиров, содержания жирных кислот, сокращению доли инсулинорезистентных (тип IIb) волокон в скелетных мышцах, усилению переноса и метаболизма глюкозы. Все это приводит к повышению чувствительности к инсулину и улучшению липидного профиля.

В 2008 г. завершилось крупное многоцентровое международное исследование MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic SYndrome population), основной целью которого являлась оценка долгосрочной безопасности и эффективности моксонидина, назначаемого с целью снижения АД пациентам с АГ и МС (в общей группе и заранее определенной подгруппе пациенток в постменопаузе). В 2013 г. были опубликованы окончательные результаты исследования MERSY [11], которые были сопоставимы с предыдущим опытом использования моксонидина для лечения АГ [12–15], аналогичные результаты (по снижению САД и ДАД в абсолютных величинах) были получены в исследовании SAMUS [15]. Антигипертензивная эффективность моксонидина, показанная в исследовании MERSY, сопоставима с антигипертензивной активностью других классов препара-

тов, таких как мочегонные и др., являющихся лекарственными средствами первого выбора. Исследование также подтвердило способность моксонидина положительно влиять на основные метаболические параметры: тощаковую и постпрандиальную гликемию, ХС ЛПНП, триглицериды и альбумин мочи.

Течение АГ у больных с метаболическими нарушениями, а также СД 2 отличается рефрактерностью к проводимой терапии, поэтому достичь целевых значений АД у этих пациентов при монотерапии часто не представляется возможным. В этой связи у данных больных целесообразно начинать лечение с комбинированной терапии. Она воздействует на разные звенья патогенеза АГ и поэтому более эффективна, позволяет использовать меньшие дозы лекарственных средств для достижения целевого АД, уменьшает побочные эффекты некоторых препаратов.

К рациональным комбинациям препаратов у больных АГ с метаболическими нарушениями или СД 2 относят: комбинации ИАПФ или БРА с АК, ИАПФ или БРА с диуретиком, ИАПФ или БРА с агонистом  $I_2$ -имидазолиновых рецепторов, ИАПФ или БРА с селективным  $\beta$ -АБ. Следует отметить, что у данных пациентов из всех перечисленных комбинаций наиболее предпочтительными являются комбинации ИАПФ или БРА с АК, так как они обладают наиболее выраженным положительным влиянием на состояние углеводного и липидного обменов у данной категории больных. Однако многие пациенты требуют комбинации из 3 и более препаратов. В первую очередь к комбинации ИАПФ или БРА с АК необходимо добавление диуретического препарата, возможно антагониста альдостерона, а в последующем  $\beta$ -АБ, агониста  $I_2$ -имидазолиновых рецепторов или  $\alpha$ -адреноблокатора.

Следует избегать комбинации неселективных представителей группы  $\beta$ -АБ с ТД при лечении больных с МС или СД 2, так как оба препарата при длительном применении оказывают неблагоприятное влияние на углеводный и липидный обмены. Кроме того, противопоказана комбинация 2 блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, в том числе алискирена.

Таким образом, представленные в настоящих рекомендациях алгоритмы диагностики и лечения отдельных метаболических нарушений, МС и СД 2 позволяют оптимизировать тактику ведения пациентов, представляющих значительную часть общей популяции больных ССЗ, а грамотно подобранная АГТ может сопровождаться улучшением показателей углеводного, липидного обменов и повышать чувствительность тканей к инсулину.

#### Литература

- Mouillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (14): 1113–32.
- Kotseva K. EUROASPIRE IV reveals success and challenges in secondary prevention of CVD across Europe. <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc13-amsterdam/Pages/euroaspire-iv-success-challenges-secondary-prevention-CV-europe.aspx>
- Jordan J, Yumuk V, Schalaich M et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012; 30 (6): 1047–55.
- Жернакова Ю.В. Клиническая характеристика различных вариантов течения метаболического синдрома и возможности влияния антигипертензивной терапии на уровень артериального давления, состояние углеводного, липидного обменов и выраженность ожирения у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012.
- Шаритова 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.
- 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
- Nakano S, Fukuda M, Hotta F et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998; 47 (9): 1501–6.

8. 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). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.

9. Zeljko Reiner, Alberico L. Catapano, Guy De Backer et al. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32, 1769–818.

10. Jose Luis Zamorano, Stephan Achenbach, Helmut Baumgartner et al. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehi108.

11. Chazova I, Schlaich MP. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic

syndrome population: principal results of the MERSY Study. *Int J Hypertens* 2013; 2013: 1–9. doi:10.1155/2013/541689.

12. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 669–75.

13. Prichard BNC, Simmons R, Rooks J et al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl. 4): S45–S49.

14. Wolf R. The treatment of hypertensive patients with a calcium antagonist or moxonidine: a comparison. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl. 4): S42–S44.

15. Trieb G, Jager B, Hughes PR, Gardosch von Krosigk P-P. Long-term evaluation of the antihypertensive efficacy and tolerability of the orally-acting imidazoline 11 receptor agonist moxonidine. *Eur J Clin Res* 1995; 7: 227–40.

## Эффективность и безопасность Мертенила (розувастатина) 40 мг/сут у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

М.Ю.Зубарева, П.П.Мальшев, Т.А.Рожкова, В.В.Кухарчук

Отдел проблем атеросклероза ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

### Резюме

Семейная гиперхолестеринемия (СХГС) – это заболевание, обусловленное генетическими нарушениями, приводящими к значительному повышению концентрации холестерина (ХС) в крови и, как следствие, – к повышенному риску раннего развития ишемической болезни сердца. Розувастатин является наиболее мощным гиполипидемическим препаратом из группы ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, разрешенным к клиническому применению в Российской Федерации.

**Цель нашего исследования** – изучить эффективность, безопасность и переносимость терапии Мертенилом (розувастатин) в максимальной дозе 40 мг/сут у пациентов с СХГС.

**Материалы и методы.** Исследование было проспективным открытым, длительностью 16 нед. В исследование были включены 40 пациентов, мужчин и женщин в возрасте от 18 и старше, с фенотипическим диагнозом СХГС. У 18 пациентов была обнаружена мутация Arg3500Gln гена APOB100. Мужчины составляли 40% общего числа пациентов. Средний возраст больных был 55,9 года, средний уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 7,2 (1,2) ммоль/л. Пациенты не принимали статины до включения в исследование (в течение не менее чем 3 мес).

**Результаты.** Монотерапия розувастатином 40 мг/сут в течение 16 нед исследования способствовала снижению уровня ХС ЛПНП на 55,1% ( $p < 0,001$ ) и уровня ApoB-100 на 45,1% ( $p < 0,001$ ), снижение уровня триглицеридов составило -20,1% ( $p < 0,01$ ). Показатели активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и креатинкиназы через 16 нед терапии достоверно не отличались от исходных значений и не превышали 1,5 верхнего предела нормы. Через 16 нед терапии было выявлено снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка и мочевой кислоты от исходного ( $p < 0,05$ ). В течение всего периода терапии побочных явлений отмечено не было.

**Заключение.** Терапия Мертенилом (розувастатин) 40 мг/сут является доступным и эффективным методом лечения гетерозиготной СХГС.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, розувастатин, Мертенил, терапия.

### Efficacy and safety of Mertenil (rosuvastatin) 40 mg in patients with familial hypercholesterolemia

M.Yu.Zubareva, P.P.Malyshov, T.A.Rozhkova, V.V.Kubarchuk

### Summary

Familial hypercholesterolemia (FH) is an inherited disease that results in high levels of total cholesterol, causing the risk of early ischemic heart disease (IHD). Rosuvastatin is the high-potency hypolipidemic agent of HMG-CoA reductase inhibitors which is approved for clinical use.

The goal of our research is to study efficacy, safety Mertenil (rosuvastatin) acceptability of maximal course dose of 40 mg in patients with phenotypic FH.

**Materials and methods.** The 16-week open study was prospective. The study included 40 men and women at the age of 18 years and older with phenotypic FH. 18 patients had the Arg3500Gln mutation in APOB100 gene. Men accounted for 40% of total number of patients. The average age of patients was 55.9 years and average LDL cholesterol (LDL-c) level was 7.2 (1.2) mmol/l. Patients did not accept statins before the inclusion in this study (for a period no less than 3 months).

**Results.** Rosuvastatin 40 mg monotherapy 16 weeks study contributed to decrease LDL-c by 50% ( $p < 0,001$ ) and ApoB-100 by 45,1% ( $p < 0,001$ ), TG by 20,1% ( $p < 0,01$ ). Aspartate aminotransferase, alanintransferase and creatinekinase activity were not statistically significant from the base values and were not exceed 1.5 superior normal limit after 16-weeks study. Through 16 weeks of therapy the identified reduction of hsCRP and uric acid were observed ( $p < 0,05$ ). Side-effects were not observed throughout the period of treatment.

**Conclusion.** Therapy of Mertenil (rosuvastatin) 40 mg is available and effective in treatment of heterozygous FH.

**Key words:** familial hypercholesterolemia, rosuvastatin, Mertenil, pharmacotherapy.

### Сведения об авторах

Зубарева Марина Юрьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. клин. липидологии отд. проблем атеросклероза ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: mzubareva06@mail.ru

Мальшев Павел Прокопьевич – д-р мед. наук, ст. н. сотр. отд. проблем атеросклероза ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: prmal@rambler.ru

Рожкова Татьяна Алексеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клин. липидологии отд. проблем атеросклероза ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: rozhkova.ta@mail.ru

Кухарчук Валерий Владимирович – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, рук. отд. проблем атеросклероза ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**С**емейная гиперхолестеринемия (СГХС) или ауто-сомно-доминантная гиперхолестеринемия (ГХС) – это заболевание, обусловленное генетическими нарушениями, приводящими к значительному повышению концентрации холестерина (ХС) в крови и как следствие – повышенному риску раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС). У пациентов с СГХС, не получающих терапии, риск развития ИБС примерно в 20 раз выше, а риск развития острого инфаркта миокарда у мужчин до 40 лет в 24 раза выше, чем в общей популяции [1]. При отсутствии терапии мужчины с СГХС имеют 50% риск возникновения коронарного события (фатального и нефатального) до 50 лет, женщины – 30% риск до 60 лет. Средний возраст возникновения ИБС при СГХС у мужчин – 40–45 лет, у женщин – на 10 лет позже [2].

По данным отечественных авторов, частота ИБС среди пациентов с нелеченой гетерозиготной СГХС в возрасте 24 лет и старше составила 61,5%, а продолжительность жизни была существенно снижена, особенно у мужчин (медиана – 53 года при 95% доверительном интервале 49,2–56,8) [3, 4].

С учетом того, что гетерозиготная СГХС встречается у 1 из 300–500 человек, а в некоторых популяциях распространенность может достигать 1:100 (еврей-ашкенази, французские канадцы в Квебеке и др.), это заболевание является одним из наиболее распространенных врожденных метаболических нарушений [2].

Считается, что ежегодно в мире около 200 тыс. больных с СГХС погибают от сердечных приступов [5]. Согласно международным и национальным рекомендациям [2, 6–8]:

- все пациенты с СГХС относятся к группе высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (стандартные шкалы для оценки сердечно-сосудистого риска у этой категории пациентов неприменимы);
- медикаментозное лечение СГХС у взрослых пациентов надо начинать ингибиторами гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) как можно раньше после постановки диагноза, в максимально переносимых дозах;
- при этом следует добиваться снижения уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до 50% и более от исходного значения или целевого уровня ХС ЛПНП.

Статины являются основным классом лекарственных средств, которые применяются для лечения пациентов с ГХС и атеросклерозом. По результатам многочисленных рандомизированных исследований было показано достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от пола, возраста, исходного уровня ХС у разных категорий больных (класс 1, уровень А) [9].

Рандомизированных исследований, в которых бы результаты гипополипидемической терапии у больных с СГХС оценивались по конечным точкам, не существует, однако были проведены клинические исследования, в которых результаты терапии оценивались по суррогатным точкам, таким как динамика атеросклероза в коронарных артериях, толщина комплекса интима–медиа в сонных артериях, проба с реактивной гиперемией [10–19]. Все эти исследования продемонстрировали несомненную эффективность назначения статинов больным с СГХС (класс 1, уровень С).

Розувастатин является наиболее мощным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, разрешенным к клиническому применению в Российской Федерации. По данным контролируемых клинических исследований программы GALAXY, включившей более 170 тыс. пациентов, уровень ХС ЛПНП при приеме розувастатина в дозах 10–40 мг/сут снижается на 45–57% от исходных значений. Следовательно, розувастатин может быть препаратом выбора при лечении пациентов с СГХС [20].

**Цель** нашего исследования – изучить эффективность, безопасность и переносимость терапии Мергенилом (розувастатин) 40 мг/сут у пациентов с СГХС.

## Материалы и методы

Систематический скрининг гетерозиготной СГХС был проведен у пациентов с диагнозом «гиперлипидемия типа Па», направленных для консультации в ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Клинический диагноз гетерозиготной формы СГХС основывался на международных критериях MED-PED (Make Early Diagnosis – Prevent Early Death), которые учитывают данные анамнеза пациента, семейного анамнеза, результаты медицинского осмотра и уровень ХС ЛПНП плазмы [21]. В дальнейшем у пациентов с установленным фенотипическим диагнозом СГХС была проведена молекулярная диагностика мутации Arg3500Gln гена APOB100.

Таким образом, в исследование были включены пациенты с гетерозиготной СГХС – мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше. Критериями исключения из исследования являлись активные заболевания печени, а также острый инфаркт миокарда, операция аортокоронарного шунтирования/трансклюминальной баллонной коронарной ангиопластики и нестабильная стенокардия в течение 3 мес до скрининга. Критериями исключения были и иные, кроме перечисленных, заболевания или состояния больного, которые, по мнению исследователя, могли внести затруднения в интерпретацию результатов исследования.

## Дизайн исследования

Исследование было проспективным открытым. Фаза активной терапии длилась 16 нед.

После проведения клинико-лабораторных методов обследований пациенты, отвечающие критериям включения и давшие устное информированное согласие на участие в программе, были включены в исследование. Промежуточный визит 2 (для титрования дозы препарата с 20 до 40 мг) был проведен через 4 нед от исходного визита. В ходе второго визита были оценены безопасность и переносимость терапии розувастатином, даны рекомендации по увеличению дозы исследуемого препарата до 40 мг/сут. На заключительном визите 3, проведенном через 16 нед от исходного, были оценены эффективность и безопасность терапии Мергенилом 40 мг/сут.

## Клиническая характеристика пациентов

В исследование были включены 40 больных (мужчин и женщин) с гетерозиготной СГХС, причем у 18 пациентов была обнаружена мутация Arg3500Gln гена APOB100. Мужчины составляли 40% общего числа пациентов. Средний возраст больных составил 55,9 года. Пациенты не принимали ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы до включения в исследование (в течение не менее чем 3 мес). Примерно у 1/3 (31%) пациентов был установлен диагноз ИБС, и у 17,5% пациентов установлен диагноз компенсированного сахарного диабета 2-го типа. Индекс массы тела был в среднем 26,1 кг/м<sup>2</sup>, что соответствует избыточной массе тела. Атеросклероз брахиоцефальных артерий (по данным УЗДГ) был выявлен у всех пациентов без исключения. Диагноз артериальной гипертензии был установлен примерно у 1/2 включенных больных. Примерно 1/4 (27,5%) пациентов курили при включении в исследование. Исходные биохимические показатели пациентов представлены в табл. 1.

## Биохимические методы исследования

Взятие крови для лабораторных анализов проводилось из локтевой вены в интервале между 09:00 и 11:00 ч утра натощак. Определение уровня общего ХС (ОХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) определяли стандартными ферментативными методами. Содержание ХС ЛПНП было вычислено по формуле Фридвальда: ХС ЛПНП=ОХС-(ТГ/2,2+ХС ЛПВП), где ТГ/2,2=ХС ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности). Детекция мутации R3500Q гена APOB100 бы-

ла проведена с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции.

### Статистические методы обработки результатов

В исследовании использовались следующие методы статистического анализа: определение необходимых объемов выборок при планировании исследования, проверка правильности распределения количественных признаков. Различия в изучаемой группе оценивались непараметрическим критерием Вилкоксона. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения:  $M$  – среднее,  $s$  – стандартное отклонение,  $Me$  – медиана; ( $1q$ ;  $uq$ ) – интерквартильный размах;  $n$  – объем анализируемой подгруппы;  $p$  – достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05. Доля пропущенных значений составила 0,5%. Анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, USA).

### Результаты

#### Динамика показателей липидного профиля и уровня апобелков плазмы при терапии розувастатином 40 мг/сут (0–16 нед)

Изменение уровней липидов у пациентов с СГХС как следствие «агрессивной» терапии розувастатином 40 мг/сут в течение 3 мес показано в табл. 2, на рис. 1. Монотерапия розувастатином в течение 16 нед исследования оказала выраженное достоверное влияние на уро-

**Таблица 1. Исходные биохимические показатели пациентов, включенных в исследование (n=40)**

Показатель	Значение M (SD)
Возраст, лет	55,9 (9,9)
Мужской пол, n (%)	16 (40)
ОХС, ммоль/л	9 (1,3)
ХС ЛПНП, ммоль/л	7,2 (1,2)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 (0,2)
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,2)
АпоА-1, мг/дл	135 (18,3)
АпоВ, мг/дл	159 (29)
Вч-СРБ, мг/дл	0,34 (0,03; 0,62)*
АСТ, Ед/л	33 (19; 36)
АЛТ, Ед/л	23 (15; 52)
КК, Ед/л	170,6 (100,3)
Глюкоза, ммоль/л	5,13 (0,91)

\*Значение представлено Me (lq; hq).

**Таблица 2. Эффект монотерапии розувастатином 40 мг/сут на уровни липидов и апобелков плазмы в течение 16 нед. Средние значения (n=40)**

Показатель	Значение M (SD)	Значение M (SD)	Статистическая значимость, p
	Исходно	16 нед терапии	
ОХС, ммоль/л	9 (1,3)	4,9 (0,68)	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	7,2 (1,2)	3,24(0,7)	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 (0,2)	1,2(0,2)	нд
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,2)	0,94(0,07)	<0,01
АпоА-1, мг/дл	135 (18,3)	132,5 (17)	нд
АпоВ, мг/дл	159 (29)	89,3 (17,5)	<0,001

вень ОХС и ХС ЛПНП (-45,3 и -55,1% соответственно). Статистически достоверное снижение уровня ТГ составило -20,1%, уровень ХС ЛПВП почти не изменился: -1,5% (недостоверно – нд).

Динамика уровней АпоА-1 и АпоВ-100 в группе пациентов на терапии розувастатином 40 мг/сут в течение 16 нед представлена на рис. 2.

#### Безопасность и переносимость терапии розувастатином 40 мг/сут в течение 16 нед

Показатели активности аспаратамиотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) в монотерапии розувастатином 20 мг/сут через 4 нед и 40 мг/сут через 16 нед терапии достоверно не отличались от исходных значений и не превышали 1,5 верхнего предела нормы (табл. 3) Активность креатининкиназы (КК), измеренная в ходе заключительного визита, была повышена в двух случаях (у пациентов с исходно повышенным показателем), однако значения не превышали двух верхних пределов нормы. Аналогично за 16 нед терапии розувастатином не отмечено достоверных изменений в средних значениях билирубина, глюкозы и креатинина. Через 16 нед терапии было выявлено статистически значимое снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и мочевой кислоты от исходных значений (см. табл. 3). Побочных явлений в течение периода терапии отмечено не было.

#### Обсуждение

Основной целью нашего исследования была оценка гиполипидемической эффективности препарата Мертенил (розувастатин) в максимальной дозе 40 мг/сут у пациентов с гетерозиготной СГХС.

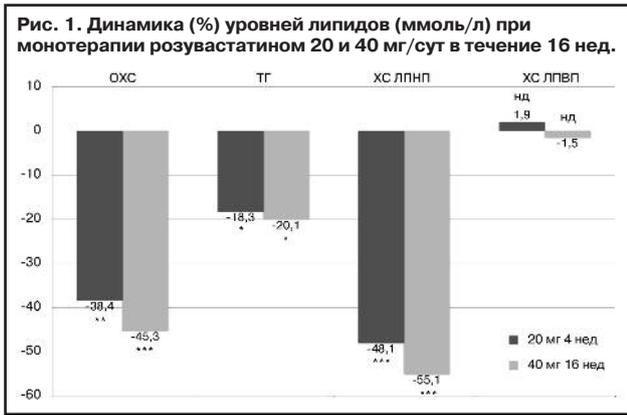
У пациентов с гетерозиготной СГХС, не принимающих лечения, уровень ХС ЛПНП плазмы, как правило, составляет 5–12 ммоль/л. У пациентов, включенных в наше исследование, средний уровень ХС ЛПНП был 7,2 (1,2) ммоль/л. Примерно у 1/2 пациентов была обнаружена мутация Arg3500Gln гена АРОВ100. Мутация АроВ-100 – один из двух наиболее распространенных вариантов мутаций, способных формировать фенотип, соответствующий СГХС, в англоязычной литературе упоминается как «семейный дефект лиганда АроВ» (FDB) [22, 23]. У носителей мутаций гена АРОВ100 отмечается более низкий уровень ХС ЛПНП, чем при типичной СГХС, вызванной мутациями рецептора к ЛПНП [24, 25]. Однако считается, что клиническое разграничение этих двух вариантов мутаций при СГХС невозможно, поскольку они имеют большое сходство [26].

Терапия розувастатином 40 мг/сут в течение 16 нед способствовала снижению уровня ХС ЛПНП на 55,1%. Соответственно, в нашем исследовании динамика показателей липидного профиля при терапии розувастатином 40 мг/сут была подобна таковой в крупных рандомизированных исследованиях как у пациентов с высоким риском ССЗ (программа GALAXY), так и у пациентов с гетерозиготной СГХС [27–29].

По данным статистического анализа, у пациентов, включенных в исследование, средний исходный уровень АроА-1 (впрочем, как и уровень ХС ЛПВП) был в пределах нормы 135 (18,3) мг/дл, тогда как средний уровень АроВ-100, напротив, значительно превышал нормальные значения для этой категории пациентов 159 (29) мг/дл при рекомендуемом уровне 80 мг/дл и меньше.

Через 16 нед терапии уровень АроВ-100 подобно уровню ХС ЛПНП достоверно снизился на 45,1% ( $p < 0,001$ ).

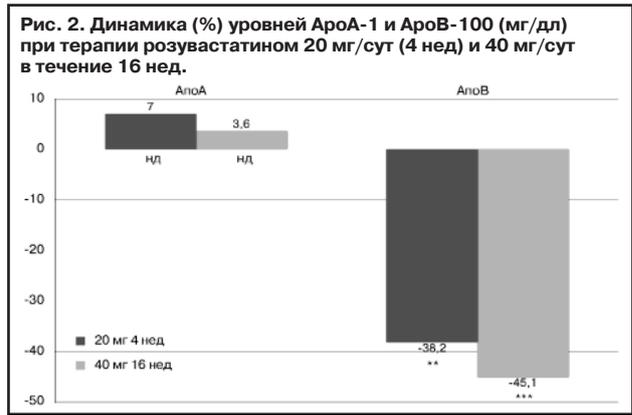
С учетом того, что препарат розувастатин, как было показано ранее, является наиболее эффективным на сегодняшний день гиполипидемическим средством, в ходе исследования тщательно контролировались показатели безопасности терапии статинами. Однако так же, как и в широкомасштабных рандомизированных исследованиях с использованием максимальной разрешенной к применению дозы розувастатина 40 мг/сут, переносимость и безопасность этого статина у пациентов с



\*Различия с исходными значениями достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

СГХС была удовлетворительной. В течение всего 16-недельного периода терапии побочных явлений отмечено не было. Показатели активности АСТ, АЛТ, КК и средние значения уровня билирубина, глюкозы и креатинина в монотерапии розувастатином 40 мг/сут через 16 нед терапии достоверно не отличались от исходных значений. При этом в ходе заключительного визита было выявлено значимое снижение уровня нелипидного биохимического маркера риска вч-СРБ от исходных значений. При этом уровень снижения вч-СРБ при терапии Мертелином был подобен таковому при терапии оригинальным розувастатином (результаты исследований JUPITER и ANDROMEDA [30, 31]).

Отмеченное через 16 нед терапии розувастатином 40 мг значимое снижение уровня мочевой кислоты как одного из факторов риска ССЗ также может способство-



\*\*Различия с исходными значениями достоверны при  $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

вать дополнительному снижению кардиоваскулярного риска у этой категории пациентов [32].

**Заключение**

Снижение риска ССЗ – основная цель терапии больных с СГХС. Учитывая, что СГХС является одним из наиболее распространенных врожденных метаболических нарушений с повышенным риском раннего развития ССЗ, такие пациенты часто встречаются в практике терапевтов, кардиологов, ревматологов и дерматологов. В условиях практического здравоохранения все без исключения пациенты с выявленной ГХС должны быть оценены на наличие диагностических критериев гетерозиготной СГХС (если уровень ОХС > 7,5 ммоль/л или уровень XС ЛПНП > 4,9 ммоль/л). В случае установления клинического диагноза необходимо направить пациен-

**Таблица 3. Влияние терапии Мертелином (40 мг/сут) на показатели безопасности терапии статинами и уровни вч-СРБ в течение 16 нед (n=40). Средние значения М (s)**

Показатели	0 нед	16 нед	Статистическая значимость, p
АЛТ, Ед/л	23 (15; 52)	29 (25; 32)	нд
АСТ, Ед/л	33 (19; 36)	27 (26; 32)	нд
КК*, Ед/л	170,6 (100,3)	161,4 (72,8)	нд
Глюкоза*, ммоль/л	5,13 (0,91)	5,0 (0,6)	нд
вч-СРБ, мг/дл	0,34 (0,03; 0,62)	0,13 (0,05; 0,19)	0,029
Креатинин, мкмоль/л	71,5 (8,3)	69,9 (5,6)	нд
Мочевая кислота*, мкмоль/л	307,8 (81,5)	267,8 (76,26)	0,03

\*Значения представлены Me (lq; hq).

та на консультацию липидолога и как можно раньше начинать терапию статинами в максимально переносимых дозах с целью снижения уровня ХС ЛПНП  $\geq 50\%$  от исходного значения или достижения целевого уровня ХС ЛПНП.

Важно отметить, что несмотря на распространенность этого заболевания, СГХС остается недостаточно диагностированной и изученной, особенно у детей [33]. Так, по некоторым оценкам, СГХС диагностируется примерно у 20% пациентов, и лишь небольшая часть из них получает адекватную терапию. У большинства людей СГХС не диагностируется или выявляется только после возникновения первого коронарного события. Притом, что для установления диагноза СГХС не требуется проведения сложных инструментальных исследований. Генетическое исследование обычно не требуется для постановки диагноза, его проведение целесообразно, если диагноз сомнителен. Следует отметить, что отрицательный генетический тест не исключает наличия СГХС, поскольку примерно у 20% пациентов с СГХС не обнаруживается мутаций даже при исчерпывающем применении современных методов.

Неадекватная диагностика ведет к тому, что данных из контролируемых исследований по эффективности долгосрочной терапии статинами у пациентов с СГХС недостаточно. Результаты когортных наблюдательных исследований у пациентов с СГХС в Европе показали, что постоянная терапия статинами способствует снижению многократно повышенного риска ССЗ до его уровня в популяции. Кроме того, в метаанализе 14 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с применением статинов (n=90 тыс.) было выявлено, что относительный риск ССЗ снижился на 23% как у пациентов с исходным уровнем ХС ЛПНП  $>4,5$  ммоль/л, так и у пациентов с уровнем ХС ЛПНП  $<4,5$  ммоль/л [34]. Последующий метаанализ, в который было включено 12 дополнительных исследований, показал, что высокие дозы статинов снижают риск ССЗ эффективнее, чем средние дозы, независимо от исходного уровня ХС ЛПНП [35].

В нашем исследовании розувастатин (Мертенил) применялся в максимальной разрешенной к клиническому использованию дозе 40 мг/сут. В результате через 16 нед пациенты с гетерозиготной СГХС достигли рекомендованной цели лечения – снижения исходного уровня ХС ЛПНП  $\geq 50\%$ . Терапия Мертелином (розувастатином), по данным отечественных и зарубежных исследователей, в высоких дозах хорошо переносится больными, и побочные эффекты в виде повышения уровня печеночных ферментов и КК наблюдаются редко. Необходимо указать также, что розувастатин не метаболизируется через изоформу СYP3A4 цитохрома P-450 и обладает гидрофильными свойствами. Такие свойства дают розувастатину преимущества при необходимости назначения препарата в высоких дозах у пациентов с коморбидной патологией и необходимостью приема комплексной медикаментозной терапии. Отметим, что в нашем исследовании у пациентов с СГХС побочных эффектов не наблюдалось.

На основании всего изложенного можно сделать вывод, что терапия Мертелином 40 мг/сут является доступным и эффективным методом лечения гетерозиготной СГХС.

#### Литература

1. Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D et al. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors. *Eur Heart J* 2009; 30: 1073–9.
2. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R on behalf of the Guideline Development G. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 337: a1095.
3. Мальшиев ПП, Рожкова ТА, Соловьева Е.Ю. и др. Развитие ишемической болезни сердца при гетерозиготной форме семейной гиперхолестеринемии. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2006; 5 (5): 5–13.
4. Кухарчук В.В., Мальшиев П.П., Меишков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Терапевт. арх.* 2009; 9: 23–8.
5. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. *Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis* 2004; 173: 55–68.
6. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol* 2011; 5: S9–17.
7. Watts GF, Sullivan DR, van Bockxmeer FM et al. A model of care for familial hypercholesterolaemia: key role for clinical biochemistry. *Clin Biochem Rev* 2012; 33: 25–31.
8. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–90.
9. Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА). Российское кардиологическое общество (РКО). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. М., 2012.
10. Smilde IJ, Wissen S, Wollersheim H et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577–81.
11. Jongh S, Ose L, Szamosi T et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002; 106: 2231–7.
12. Avis HJ, Hutten BA, Gagne C et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1121–6.
13. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1803–10.
14. Verschuren J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008; 337: a2423.
15. Neil A, Cooper J, Betteridge J et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2625–33.
16. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431–43.
17. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis* 1999; 142: 105–12.
18. Mobergsbladt MF, Westendorp RG, Gevers Leuwen JA, Smelt AH. Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004; 172: 329–35.

19. Neil HA, Hammond T, Mant D, Humpries SE. Effect of statin treatment for familial hypercholesterolaemia on life insurance: results of consecutive surveys in 1990 and 2002. *BMJ* 2004; 328: 500–1.
20. Fabbri G, Maggioni A. Cardiovascular risk reduction: what do recent trials with rosuvastatin tell us? *Adv Ther* 2009; 26 (5): 469–87.
21. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993; 72: 171–6.
22. Immerarity TL, Mabley RW, Weisgraber KH et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1990; 31: 1337–49.
23. Whitfield AJ, Barrett PH, van Bockxmeer FM, Burnett JR. Lipid disorders and mutations in the APOB gene. *Clin Chem* 2004; 50: 1725–32.
24. Ejarque I, Real JT, Martinez-Hervas S et al. Evaluation of clinical diagnosis criteria of familial ligand defective apoB 100 and lipoprotein phenotype comparison between LDL receptor gene mutations affecting ligand-binding domain and the R3500Q mutation of the apoB gene in patients from a South European population. *Transl Res* 2008; 151: 162–7.
25. Мальшиев ПП, Меиков АН, Котова ЛА, Кухарчук ВВ. Семейный дефект аполипопротеина В-100: молекулярная основа заболевания и клинико-биохимические особенности пациентов. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2007; 6 (6): 40–5.
26. Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1993; 104: 1–18.
27. Pitt B, Loscalzo J, Moryak J et al. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am J Cardiol* 2012; 109 (9): 1239–46.
28. Leiter LA, Rosenson RS, Stein E et al. POLARIS study investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study. *Atherosclerosis* 2007; 194 (2): e154–64.
29. CRESTOR: Product monograph. [http://www.cma.ca/crestor\\_product%20monographpdf.pdf](http://www.cma.ca/crestor_product%20monographpdf.pdf).
30. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
31. Betteridge DJ, Gibson M. Effect of rosuvastatin on LDL-C and CRP levels in patients with type 2 diabetes: results of ANDROMEDA study. *Atheroscler (Suppl)* 2004; 5: 107–8.
32. Alderman MH. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 184–9.
33. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, Diagnosis and Management of Pediatric and Adult Patients. Clinical Guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5 (35): S1–S8.
34. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
35. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.

— \* —

# Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2: роль инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гипoadипонектинемии. Вопросы коррекции

В.Н. Шишкова

ГУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва

## Резюме

Согласно современным представлениям первичная инсулинорезистентность играет важную роль в развитии не только сахарного диабета, но и его сердечно-сосудистых осложнений, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий. Защитный механизм, противостоящий развитию данных заболеваний, включает секрецию адипонектина клетками жировой ткани. Возможности современного антигипертензивного препарата из группы блокаторов рецептора ангиотензина – телмисартана в противодействии прогрессии инсулинорезистентности и значимом увеличении секреции адипонектина делают его применение патогенетически обоснованным у большинства пациентов с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, адипонектин, телмисартан.

## The mechanisms of development cardiovascular disease and type 2 diabetes: the role of insulin resistance, hyperinsulinemia and hypoadiponectinemia. Treatment and management

V.N. Shishkova

## Summary

In the current paradigm, the primary insulin resistance plays a central role in the development of not only diabetes but also associated with cardiovascular complications, such as arterial hypertension, arteriosclerosis, heart failure, atrial fibrillation. Defense mechanism involves the secretion of adiponectin from adipocytes and thus helps to block the development of these diseases. Modern antihypertensive treatment options of angiotensin-receptor blocker telmisartan show that, telmisartan can be used in patients with arterial hypertension because of improving insulin resistance and increasing adiponectin levels.

**Key words:** insulin resistance, adiponectin, telmisartan.

## Сведения об авторе

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

В последние десятилетия ученые стали рассматривать разные метаболические нарушения или заболевания, ассоциированные с избыточной массой тела, в комплексе и высказывать предположения об общности этих процессов. В 1960-е годы делались попытки объединения взаимосвязанных метаболических нарушений, ускоряющих развитие артериальной гипертензии (АГ), атеросклеротических заболеваний и сахарного диабета типа 2 (СД 2). В 1988 г. американский ученый G.Reaven, объединив нарушения углеводного обмена, АГ и дислипидемию понятием «синдром X», впервые высказал предположение о том, что объединяющей основой этих нарушений могут быть инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). В конце прошлого века метаболические нарушения и заболевания, развивающиеся у лиц с ожирением, объединили в понятие «метаболический синдром» (МС). Таким образом, МС – это сочетание метаболических нарушений, в патогенезе которых важную роль играет ИР, потенцирующая раннее развитие атеросклероза и его осложнений [1].

В настоящий момент существует пять групп диагностических критериев МС. Отечественными учеными, экспертами Всероссийского научного общества кардиологов,

также были разработаны и опубликованы критерии МС. Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования МС (см. таблицу).

## ИР – патогенез атеросклероза, АГ и СД

Согласно современным представлениям ключевым звеном патогенеза МС является первичная ИР и компенсаторная ГИ.

ИР – это нарушение инсулиноопосредованной утилизации глюкозы клетками, которые сопровождается целый ряд физиологических и патологических процессов. Физиологическая ИР выявляется в пубертатном периоде, при беременности, в климактерическом периоде, во время ночного сна, после приема богатой жиром пищи.

Метаболическая ИР характерна для МС, СД 2, декомпенсированного СД типа 1, диабетического кетоацидоза, ожирения, выраженной недостаточности питания, гиперурикемии, гипогликемии, индуцированной инсулином, злоупотреблением алкоголем. Эндокринная ИР отмечается при таких заболеваниях, как гипотиреоз, синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитомы.

Неэндокринная ИР типична для гипертонической болезни, хронической почечной недостаточности, цирроза печени, сердечной недостаточности, ревматоидного артрита, черного акантоза, миотонической дистрофии, травм, ожогов, сепсиса, состояния после хирургических вмешательств, раковой кахексии [2].

Наибольшее клиническое значение при ИР имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканью. Предполагают, что причиной ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсультов у больных СД 2 также могут быть ИР и сопутствующая ей ГИ. У пациентов с ИР имеются дефекты генов, ответственных за передачу сигнала после соединения инсулина со своим рецепто-

Критерии МС	
Абдоминальное ожирение	Объем талии >94 см, мужчины >80 см, женщины
Гликемия натощак	>5,6 ммоль/л
АД	≥130/85 мм рт. ст.
ЛПВП	<1,03 ммоль/л, мужчины <1,29 ммоль/л, женщины
Триглицериды	>1,69 ммоль/л
Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности.	

ром (пострецепторные дефекты), и прежде всего у них нарушаются транслокация и синтез внутриклеточного транспортера глюкозы GLUT-4. Но могут быть и генетические дефекты на уровне субстрата рецептора инсулина типа 1 и/или фосфатидилинозитол-3-киназы. Также были обнаружены нарушения экспрессии других генов, обеспечивающих метаболизм глюкозы и липидов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глюкокиназы, липопротеин-липазы, синтазы жирных кислот и др. Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться и не проявиться клинически (в виде МС и/или СД 2) при отсутствии необходимых для этого внешних факторов: избыточного калорийного питания (особенно жирной пищи) и низкой физической активности. Эти факторы сами по себе способствуют увеличению абдоминального ожирения, накоплению свободных жирных кислот (СЖК) и, следовательно, усилению имеющейся ИР.

Развивающаяся при ИР компенсаторная ГИ, с одной стороны, позволяет в начале поддерживать углеводный обмен в норме, с другой – способствует развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 [3].

ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации в мышечных тканях. ИР жировой ткани проявляется в резистентности к антилипидолитическому действию инсулина, приводящему к накоплению СЖК и глицерина. СЖК поступают в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности. ИР ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией процесса распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз) и синтеза глюкозы de novo из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина (глюконеогенез), в результате чего кислота из печени поступает в кровоток.

В целом ИР – это эволюционно закрепленный механизм выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды изоляции чередовались с периодами голода. Наличие ИР обеспечивало накопление энергии в виде отложенного жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод. В современных условиях в странах с высоким экономическим развитием, постоянно сопутствующим избытком и склонностью к малоподвижному образу жизни сохранившиеся в генетической памяти механизмы ИР продолжают «работать» на накопление энергии, что способствует развитию абдоминального ожирения, дислипидемии, раннему атеросклерозу, АГ и СД 2 [1].

К настоящему времени опубликованы результаты более 10 клинических исследований с участием не менее 15 тыс. человек. Результаты позволяют утверждать, что ИР и сопутствующая ей ГИ являются факторами риска ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ИБС. Также достаточно клинических доказательств тому, что ГИ является независимым фактором риска развития ИБС у лиц без СД 2 [4]. В последние годы это подтверждено и у больных СД 2. Этим данным есть экспериментальное обоснование. Работы R.Stout свидетельствуют о том, что инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в них и пролиферацию фибробластов. Таким образом, ИР и ГИ вносят весомый вклад в прогрессирование атеросклероза, как у лиц без СД, так и у больных СД 2 [5].

Существенную роль играет ИР в развитии АГ. Взаимосвязь ГИ (маркера ИР) и эссенциальной АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсулина плазмы у больного можно прогнозировать развитие у него в скором времени АГ. Причем эта связь прослеживается как у больных с ожирением, так и у лиц с нормальной массой тела. Существует несколько механизмов, объясняющих повышение артериального давления (АД) при ГИ.

Инсулин способствует активации симпатической нервной системы (СНС), повышению АД при ГИ; повыше-

нию реабсорбции Na и воды в почечных канальцах, внутриклеточному накоплению Na и Ca. Инсулин как митогенный фактор активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к утолщению стенки сосудов. Механизм влияния инсулина на СНС до конца неясен. Предполагают, что инсулин может активировать СНС путем прямого воздействия на центральную нервную систему, проникая через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, где, связываясь со своими рецепторами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы и, напротив, активирует СНС. G.Reaven, основоположник синдрома ИР, предположил, что причиной гиперактивации СНС в условиях гипергликемии может быть повышенный метаболизм глюкозы в ядрах гипоталамуса, что тормозит передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга.

Стимуляция СНС при ГИ сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением общего периферического сосудистого сопротивления, что неизбежно приводит к повышению АД. Одновременное снижение активности парасимпатической системы, вызванной ГИ, увеличивает частоту сердечных сокращений. Повышение реабсорбции Na и воды происходит также под влиянием ГИ. Инсулин оказывает прямое воздействие на проксимальные канальцы нефронов, повышая реабсорбцию Na и жидкости. Помимо антинатрийуреза инсулин вызывает антикалийурез и антиурикозурию. В результате увеличивается объем циркулирующей жидкости, что приводит к повышению сердечного выброса [6].

Внутриклеточное накопление Na и Ca – эффект действия инсулина. Инсулин блокирует активность Na/K- и Ca/Mg-аденозинтрифосфатазы клеточных мембран, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Na и Ca. Вследствие накопления этих электролитов в стенке сосудов повышается чувствительность сосудистых рецепторов к действию сосудосуживающих факторов. Под влиянием инсулина происходит утолщение стенки сосудов. Митогенные свойства инсулина обнаружены достаточно давно в серии экспериментальных работ, где было показано, что он стимулирует клеточный рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к утолщению их стенки. В норме инсулин, связываясь с рецепторами на поверхности клеток эндотелия, может действовать двумя разными путями. Первый путь – это активация секреции оксида азота (NO) через субстраты инсулиновых рецепторов и фосфатидилинозитол-3-киназу. Этот механизм обеспечивает сосудорасширяющие и антиатерогенные свойства инсулина, участвует в инсулинзависимом транспорте глюкозы в клетки. Второй путь – реализация митогенных свойств инсулина через каскад посредников, повышающих активность митогенактивированной протеинкиназы (МАРК), что завершается пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, активацией синтеза сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и повышением АД. Оказалось, что в условиях ИР первый механизм не работает – именно это путь резистентен к действию инсулина, следовательно, молекула NO не синтезируется. В то же время второй механизм сохраняет свою высокую активность. Поэтому ГИ, развивающаяся вследствие ИР (при МС, СД 2, висцеральном ожирении), не только не снижает АД, а, напротив, оказывает прогипертензивное и атерогенное действие.

Существует взаимосвязь между активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), уровнем АД и чувствительностью тканей к инсулину. Хорошо известно, что гиперактивность РАС стойко поддерживает высокое АД. Однако лишь недавно, в экспериментальных условиях, получены убедительные данные о том, что ангиотензин II (АТ II) дозозависимо ингибирует пострецепторную сигнальную систему инсулина, реализующую транспорт глюкозы в клетки и продукцию NO [7]. Одновременно АТ II стимули-

рует МАРК, задействованную в осуществлении митогенной и пролиферативной активности инсулина.

Таким образом, гиперактивность PАС и АТ II вызывает резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина, что приводит к развитию АГ, прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний, а также блокирует транспорт глюкозы в клетки, что способствует развитию предиабета, который затем может прогрессировать в СД 2.

#### **Адипонектин: механизмы защиты**

В последние годы были получены доказательства того, что адипонектин (АДН) также играет значительную роль в патогенезе АГ, атеросклероза и СД 2.

АДН представляет собой выделенный из адипоцитов коллагеноподобный белок. Экспрессия мРНК АДН встречается исключительно в жировой ткани. АДН является ключевой молекулой, препятствующей развитию МС в связи с наличием антиатерогенных и инсулиномиметических свойств и его влиянием на окисление липидов. АДН повышает чувствительность тканей к инсулину и обладает противовоспалительным и антиатерогенным свойствами, а высвобождаясь в системную циркуляцию, он накапливается в сосудистой стенке в ответ на повреждение эндотелия и участвует в антиатерогенном процессе путем подавления связывания моноцитов с клетками эндотелия и снижения экспрессии молекул адгезии [8].

Показано, что концентрации АДН в плазме снижены у тучных пациентов, особенно у лиц с висцеральным ожирением, пациентов с СД 2 и ИБС [8].

У больных АГ уровни АДН в плазме ниже по сравнению с нормотензивными пациентами. Гипоадипонектинемия, так же как и ГИ, является независимым предиктором развития АГ, а уровни АДН в плазме обратно коррелируют с АД. В экспериментальных исследованиях было показано, что у мышей с отсутствием или низкими уровнями АДН при кормлении пищей с высоким содержанием жиров, сахарозы и соли развиваются ожирение, ИР и АГ, при этом восполнение АДН сопровождается нормализацией АД. Такое действие АДН связано с его влиянием на эндотелиальную функцию, СНС и ренин-ангиотезин-альдостероновую систему.

АДН участвует в разных клеточных механизмах антиатерогенной защиты, проявляя антиатерогенные свойства в сосудистой стенке, подавляя связывание моноцитов с клетками эндотелия путем ингибирования экспрессии молекул адгезии. АДН также уменьшает индуцированную факторами роста пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудистой стенки ингибирования процессинга МАРК.

Фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), образующийся в жировой ткани, также может влиять на чувствительность периферических тканей к инсулину. Исследования, посвященные изучению роли провоспалительных цитокинов, позволили высказать предположение об определенной роли воспаления в патогенезе ИР. Считается, что хроническое субклиническое воспаление является частью синдрома ИР, а цитокины – предикторами сосудистых осложнений диабета [9]. ФНО- $\alpha$  является цитокином, и его ген экспрессируется как в иммунных, так и неиммунных клетках, включая эндотелиоциты, фибробласты и адипоциты. Установлено, что высвобождение ФНО- $\alpha$  из клеток жировой ткани такое же, как и его высвобождение из моноцитов или макрофагов [9]. Повышение экспрессии гена ФНО- $\alpha$  в адипоцитах животных и при ожирении у человека сопровождается повышением степени выраженности ИР, что позволило считать, что этот цитокин является одним из ключевых медиаторов ее развития.

Гипоадипонектинемия вместе с повышенным уровнем ФНО- $\alpha$ , также связанным с висцеральным ожирением, могут являться основными факторами развития сосудистых нарушений, а также метаболических расстройств, включая ИР и ГИ, которые входят в состав МС [8–10]. Эти

данные указывают на то, что гипоадипонектинемия – ключевой фактор МС.

Таким образом, АДН является важнейшим адипокином, который обладает выраженным кардиопротективным действием. Повышение концентрации АДН в крови больных АГ, МС, атеросклерозом, ИБС, СД 2 может существенно снижать риск развития осложнений у этих больных. Повышение же концентрации АДН в крови у лиц с факторами риска указанных заболеваний может рассматриваться как один из важнейших методов их профилактики. Трудность состоит в том, что уровень АДН в плазме крови у здорового человека должен быть достаточно высоким, а поддерживать высокий уровень путем прямого введения при его недостаточной продукции в организме на сегодняшний день достаточно сложно. Кроме того, было показано, что наиболее активна высокомолекулярная форма АДН, недостаток которой обнаруживается при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Поэтому наиболее перспективным направлением исследований представляется поиск активаторов синтеза эндогенного АДН.

#### **Возможность коррекции гипоадипонектинемии**

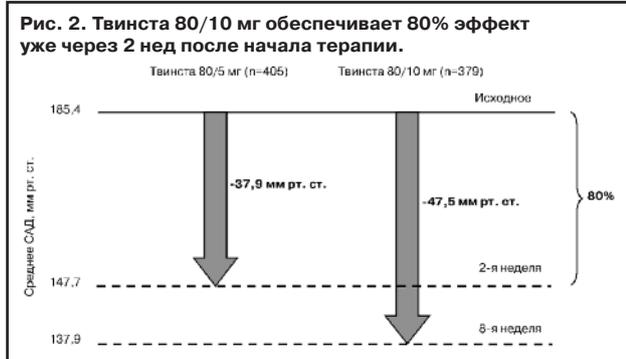
Одним из перспективных методов повышения уровня АДН в крови у больных с МС может быть использование лигандов рецепторов  $\gamma$ , активируемых пролифератором пероксисом – PPAR $\gamma$  (рис. 1).

Сегодня существуют доказательства того, что блокаторы рецепторов АТ II (БРА), в частности телмисартан, повышают уровни АДН в плазме независимо от АТ<sub>1</sub>-блокирующего действия [11, 12]. Телмисартан стимулирует экспрессию белка АДН в адипоцитах и преадипоцитах предположительно посредством активации PPAR $\gamma$ , однако точные механизмы этого явления еще предстоит выяснить. В ряде исследований было установлено, что телмисартан может также повышать выработку АДН независимо от PPAR $\gamma$ , что делает его применение особенно актуальным у подавляющего числа пациентов с АГ [13, 14].

При проведении ретроспективного анализа исследования TRENDI, которое явилось частью масштабной программы клинических исследований PROTECTION, было выявлено достоверное повышение уровня АДН у всех больных АГ и СД 2, которые на протяжении 9 нед получали рамиприл и телмисартан. Однако при изучении результатов исследований по каждому антигипертензивному препарату в отдельности было выявлено, что только терапия телмисартаном способствовала достоверному повышению уровня АДН. У больных, получавших рамиприл, повышение АДН было несущественным и не носило достоверного характера [15]. Проведенное исследование показало, что у больных АГ и СД 2 лечение телмисартаном сопровождалось стимуляцией продукции АДН, что может способствовать реализации антигипертензивной активности препарата. У пациентов с низкими уровнями АДН повышение синтеза этого гормона может показать дополнительный клинический эффект замедления прогрессии АГ, атеросклероза, снижения риска развития СД 2. В таких клинических ситуациях, как МС, висцеральное ожирение, СД, атеросклероз, ИБС, телмисартан может превосходить по эффективности другие антигипертензивные препараты [16].

#### **Телмисартан: сочетание эффектов**

В ряде крупных исследований было установлено, что телмисартан (Микардис®, МикардисПлюс®, Твинста®) уменьшает поражение органов-мишеней и эндотелиальную дисфункцию, артериальную ригидность, прогрессирование нарушений почечных функций у пациентов с СД 2, протеинурию и гипертрофию миокарда левого желудочка [14–19]. Результаты этих исследований свидетельствуют, что телмисартан может вызывать регресс микроальбуминурии, уменьшать прогрессирование альбуминурии и ухудшения почечных функций, предупреждая развитие почечной недостаточности.



Кроме дополнительных метаболических позитивных влияний, телмисартан – мощный селективный БРА, обеспечивающий устойчивый гипотензивный эффект на протяжении 24 ч при использовании 1 раз в сутки. Гипотензивная эффективность телмисартана показана в сравнении с другими представителями группы БРА как в монотерапии, так и в составе комбинаций: телмисартан в дозе 40 или 80 мг в комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) в дозе 12,5 мг, по данным суточного мониторирования АД, достоверно эффективнее снижал АД по сравнению с лозартаном 50 мг в комбинации с ГХТ 12,5 мг. Разница в снижении АД между комбинированной терапией телмисартан 40/ГХТ 12,5 мг и лозартан 50/ГХТ 12,5 мг составила -1,7/-1,4 мм рт. ст. ( $p=0,02$ ), а между дозами телмисартан 80/ГХТ 12,5 мг и лозартан 50/ГХТ 12,5 мг – -3,5/-3,0 мм рт. ст. ( $p<0,0001$ ) в пользу телмисартана [20]. В двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании телмисартана и лозартана у пациентов с АГ, СД 2 и диабетической нефропатией – AMADEO телмисартан превзошел лозартан по нефропротективному эффекту [21]. Двойное слепое рандомизированное исследование MICADO показало, что телмисартан в виде монотерапии и в комбинации с ГХТ достоверно более эффективно снижает АД по сравнению с валсартаном или комбинацией валсартана с ГХТ. Таким образом, было доказано, что телмисартан обладает большей антигипертензивной эффективностью по сравнению с валсартаном [22]. В исследовании EVEREST телмисартан продемонстрировал большую антигипертензивную эффективность и меньшую частоту кашля по сравнению с периндоприлом [23]. Исследование ONTARGET показало, что терапия телмисартаном у пациентов с высоким риском приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности, сопоставимой с применением рамиприла, но при лучшей переносимости лечения [24]. В исследовании TRANSCEND были отмечены снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким риском; а также нефро- и кардиопротективное действие [25]. Дополнительно к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии телмисартаном значительно уменьшался риск развития новых случаев СД 2 на 16% ( $p<0,05$ ) [26].

#### Новые возможности комбинированной терапии

В новой версии рекомендаций по лечению АГ не ставится под сомнение польза комбинированной терапии,

но даже обсуждаются вопросы, всегда ли ей должна предшествовать монотерапия. Так, из 6 рекомендованных Европейским обществом кардиологов комбинаций антигипертензивных препаратов [27] 4 – основаны на назначении блокаторов РАС – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или БРА. Традиционно используется комбинация этих препаратов с диуретиками, эффективность которой доказана. Однако следует помнить, что часто и широко используемые в клинической практике тиазидные диуретики в последние годы несколько сдали свои позиции в результате увеличения числа пациентов с МС и СД, для которых весьма нежелательно негативное влияние на параметры углеводного и липидного обмена. Поэтому все большее внимание привлекают комбинации средств, воздействующих на РАС, и блокаторов медленных кальциевых каналов. Совместное назначение антагониста кальция с ИАПФ или БРА рационально, поскольку это сочетание отвечает всем требованиям, предъявляемым к комбинированной терапии [27]:

- поскольку АГ – гетерогенное заболевание, комбинированная терапия увеличивает вероятность ответа у каждого конкретного пациента;
- при рациональной комбинации 2 препарата могут не только дополнять друг друга, но и проявлять синергизм;
- поскольку 2 препарата проявляют свое антигипертензивное действие за счет разных механизмов, возможно более мягкое начало действия и большая его длительность;
- так как при комбинированной терапии, как правило, применяются более низкие дозы, можно ожидать снижения частоты побочных эффектов;
- разные механизмы действия могут способствовать проявлению и потенцированию положительных эффектов, не связанных с антигипертензивным действием и обуславливающих дополнительную органопroteкцию;
- удобство назначения и применения (для врача и пациента);
- по-видимому, при назначении фиксированных комбинаций титрование и подбор дозы облегчаются, что способствует уменьшению частоты визитов к врачу; можно также ожидать более быстрого достижения эффекта;
- следствием всего перечисленного является повышение приверженности терапии как пациента, так и врача.

Этим постулатам полностью соответствует появившийся сравнительно недавно в России оригинальный комбинированный препарат Твинста®, содержащий телмисартан и амлодипин в различных дозах: 80/10, 80/5 и 40/5 мг соответственно.

Эффективность данной комбинации была оценена в разных группах пациентов с АГ. Так, в крупном рандомизированном исследовании комбинация телмисартана в дозе 80 мг и амлодипина 10 мг обеспечивала стойкое снижение АД вне зависимости от степени тяжести гипертензии [28]. В наблюдении J.Neutel данная комбинация обеспечивала 80% эффект уже через 2 нед после начала терапии, что весьма впечатляет (рис. 2) [29].

Также в обоих наблюдениях Твинста® обеспечивала высокую частоту достижения целевых значений АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у больных АГ, особенно у группы высокого риска.

До 99,7% больных тяжелой гипертензией (систолическое АД – САД  $\geq 180$  мм рт. ст. и диастолическое АД  $\geq 95$  мм рт. ст.) демонстрировали ответ на терапию (снижение САД  $< 140$  мм рт. ст. или на 10 мм рт. ст. и более) после 8 нед приема фиксированной комбинации телмисартан 80 мг/амлодипин 10 мг [29, 30].

В условиях современного экономического состояния общества практикующий врач не может обойти вниманием и данные фармакоэкономических исследований.

Проведенная в 2013 г. клинико-экономическая экспертиза применения препарата Твинста® по сравнению с валсартаном или периндоприлом в комбинации с амлодипином у пациентов с АГ 1 и 2-й степени при неэффек-

тивности монотерапии амлодипином показала целесообразность использования именно комбинации телмисартан/амлодипин (Твинста®). В данной работе исследовали анализ эффективности затрат, а также учитывали прямые и непрямые затраты, что делает выводы достаточно определенными [31].

Таким образом, мощный антигипертензивный и органопротективный эффекты телмисартана (Микардис®) в монотерапии или комбинации с низкой дозой ГХТ (МикардисПлюс®) или амлодипином (Твинста®) могут быть связаны с его способностью не только блокировать PАС, но и значимо разными путями повышать уровни АДН в плазме.

Дальнейшее изучение патогенетической взаимосвязи метаболических, гемодинамических нарушений с ИР, ГИ и гипoadиктинемией, возможно, откроет серьезные перспективы в разработке новых алгоритмов лечения пациентов с такими распространенными заболеваниями, как СД 2 и сердечно-сосудистые. Однако уже сегодня существует выбор среди представителей антигипертензивных препаратов, возможности которых значительно превосходят по степени патогенетическое влияние на процессы эндотелиальной дисфункции, метаболические и гемодинамические нарушения.

*Литература*

1. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14 (3): 173–94.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–5.
3. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3671–89.
4. Rosamond W, Chambless L, Heiss G et al. Twenty-two year trends in incidence of myocardial infarction, CHD mortality, and case-fatality in four US communities, 1987 to 2008. *Circulation* 2012; 125: 1848–57.
5. McNeill AM, Rosamond WD. The Metabolic Syndrome and 11-Year Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385–90.
6. Brands JW. Obesity and Hypertension: Roles of Hyperinsulinemia, Sympathetic Nervous System and Intrarenal Mechanisms. *Nutr* 1995; p. 1725–31S.
7. Nigro J, Osman N, Dart A et al. Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocr Rev* 2006; 27 (3): 242–59.
8. Kadowaki T1, Yamauchi T, Kubota N. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116 (7): 1784–92.
9. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008; 214 (2): 149–60.
10. Шишкова В, Ременник А. Уровень адипонектина у пациентов с метаболическим синдромом, перенесших ОНМК. *Врач*. 2012; 4: 92–3.
11. Amirbossein Sabebkar. Metabolic improvement by telmisartan beyond angiotensin receptor blockade: role of adipokines. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; 55 (5): 353–4.
12. Delles C, Raff U, Mimran A et al. Effects of telmisartan and ramipril on adiponectin and blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2008; 21 (12): 1330–6.
13. Zbixin Guo, Rong Zhang, Jiawei Li et al. Effect of telmisartan on the expression of adiponectin receptors and nicotinamide adenine

- dinucleotide phosphate oxidase in the heart and aorta in type 2 diabetic rats. Cardiovascular Diabetol* 2011; 11: 94–101.
14. Rinaldi B, Di Filippo C, Capuano A et al. Adiponectin elevation by telmisartan ameliorates ischaemic myocardium in Zucker diabetic fatty rats with metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (4): 320–8.
15. Roland E, Schmieder, Christian Delles, Albert Mimran, Jean P. Fauvel. Impact of Telmisartan Versus Ramipril on Renal Endothelial Function in Patients With Hypertension and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1351–6.
16. Benndorf RA, Appel D, Maas R et al. Telmisartan improves endothelial function in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50 (4): 367–71.
17. Suksomboon N, Poolsup N, Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2012; 37 (3): 319–27.
18. Takagi H, Mizuno Y, Yamamoto H et al. Effects of telmisartan therapy on interleukin-6 tumor necrosis factor- $\alpha$  levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res* 2013; 36 (4): 368–73.
19. Goyal SN, Bhatti S, Bhatia J et al. Telmisartan, a dual ARB/partial PPAR-g agonist, protects myocardium from ischaemic reperfusion injury in experimental diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 (6): 533–41.
20. Neutel J, Littlejohn T, Chrysant S et al. Telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. *Hypertension Res* 2005; 28: 555–63.
21. Bichu P, Nistala R, Khan A et al. Angiotensin receptor blockers for the reduction of proteinuria in diabetic patients with overt nephropathy: results from the AMADEO study. *Vascular Health Risk Management* 2009; 5: 129–40.
22. White WB et al. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure. Impact on the early morning period. *Am J Hypertens* 2004; 17: 347–53.
23. Ragoi S, Ezzaber A, Meunier A et al. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (12): 865–73.
24. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358 (15): 1547–59.
25. TRANSCEND investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled study. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.
26. Benson SC, Persbadsingh HA, Ho CI et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR $\gamma$ -modulating activity. *Hypertension* 2004; 43 (5): 993–1002.
27. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
28. Littlejohn TW. Results of Treatment With Telmisartan-Amlodipine in Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11 (4): 207–13.
29. Neutel J et al. Single-pill combination of telmisartan 80 mg/amlodipine 10 mg provides superior blood-pressure reductions in patients with severe hypertension: TEAMSTA severe HTN study. *J Clin Hypertens* 2010; 12 (7): 537.
30. Littlejohn et al. Telmisartan plus amlodipine in patients with moderate or severe hypertension: results from a subgroup analysis of a randomized, placebo-controlled, parallel-group, 4 x 4 factorial study. *Postgrad Med* 2009; 121: 5–14.
31. Колбин А.С., Курьлев А.А., Проскурин М.А. Фармакоэкономический анализ применения телмисартана/амлодипина (Твинста®) у пациентов с артериальной гипертензией 1 и 2 степени при неэффективности монотерапии амлодипином. *Клинич. фармакология и терапия*. 2014; 1: 87–92.
32. White et al. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1–2 hypertension. *Blood Press Monit* 2010; 15 (4): 205–12.

— \* —

# Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертонией: эффективность и безопасность применения индапамида пролонгированного действия (Арифон® ретард)

С.И.Овчаренко, З.Н.Нерсесян, Т.Е.Морозова

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

## Резюме

Существует проблема медикаментозной коррекции артериальной гипертонии (АГ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), так как ряд препаратов, составляющих основу терапии АГ, ограничен к применению при бронхообструктивных заболеваниях.

Представлены результаты исследования эффективности и безопасности применения индапамида пролонгированного действия (Арифона ретард) в комплексной терапии больных ХОБЛ в сочетании с АГ. Продемонстрировано благоприятное влияние Арифона ретард на течение АГ: нормализация суточного профиля артериального давления (АД) и улучшение показателей суточного мониторинга АД. Одновременно было показано, что прием Арифона ретард не ухудшил вентиляционные показатели легких (по результатам спирометрии) и не усиливал гиперинфляцию (по данным бодиплетизмографии), а также не сопровождался гипотензией. Результаты проведенного исследования позволяют использовать Арифон® ретард для безопасной коррекции АД у больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертония, гипотензивная терапия, индапамид пролонгированного действия, Арифон® ретард, эффективность, безопасность.

## Chronic obstructive pulmonary disease combined with arterial hypertension: efficacy and safety of the sustained-release indapamide (Arifon® retard)

S.I.Ovcharenko, Z.N.Nersesyan, T.E.Morozova

## Summary

There is a problem of medicinal correction of arterial hypertension (AH) in patients with chronic obstructive lung disease (COLD), because number of drugs for the treatment of AH is limited in patients with bronchoobstructive diseases.

The study shows that prolonged-release indapamide complex therapy is efficiency and safety (Arifon® retard) in patients with COLD associated with AH. The results demonstrate Arifon retard have positive effect on the AH: normalization of daily blood pressure (BP) profile and improvement of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring levels. At the same time it is shown that administration of Arifon retard does not affect the pulmonary ventilation rates (the results of the spirometry) and does not increase the lung hyperinflation (according to the results of Body plethysmography), and is not associated with hypotension. The results of the study demonstrate that Arifon® retard can be used for safe correction of BP in patients with COLD associated with AH.

**Key words:** chronic obstructive lung disease, arterial hypertension, antihypertensive therapy, prolonged-release indapamide, Arifon® retard, efficiency, safety.

## Сведения об авторах

Овчаренко Светлана Ивановна – д-р мед. наук, заслуженный врач РФ, проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Нерсесян Зара Никитична – ассистент каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

В последние годы наблюдается рост числа больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Достаточно распространенным является сочетание артериальной гипертонии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), частота которых увеличивается с возрастом [1, 2]. АГ обнаруживается у больных ХОБЛ с разной частотой (от 6,8% до 76,3%), составляя в среднем 34,3% [3–6], что свидетельствует об актуальности данной коморбидности.

В современной концепции ХОБЛ, разработанной экспертами Всемирной организации здравоохранения, подчеркивается, что тяжесть течения и прогноз ХОБЛ часто определяются внелегочными проявлениями заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистыми. Эта позиция нашла достойное отражение в новой программе по глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, пересмотр 2011 г.) [7].

Высокая распространенность АГ у больных ХОБЛ в популяции представляет немалую сложность как для общепрактикующих врачей, так и для узких специалистов. Сочетание этих заболеваний требует более дифференцированного подхода к выбору антигипертензивной терапии. Ведение таких больных имеет свои особенности и долж-

но быть весьма тщательным в связи с тем, что ХОБЛ значительно увеличивает риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и вероятность смертельного исхода. Так, у пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ на каждые 10% снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) риск сердечно-сосудистой смертности возрастает на 28%, других событий – на 20% [4].

Очевидно, что высокая распространенность сочетания ХОБЛ и АГ является не только результатом сочетания двух разных заболеваний, но и отражением существования взаимосвязей между этими заболеваниями с общими звеньями патогенеза, требующими детального изучения и неоднозначного подхода к терапии [8].

Отличительными особенностями течения АГ у пациентов с ХОБЛ являются:

- большая частота встречаемости поражения органов-мишеней;
- более значительное повышение диастолического артериального давления (ДАД);
- нарушение суточного ритма АД с недостаточным его снижением в ночные часы;
- повышенная вариабельность АД;

- значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- нередко повышение АД при усилении бронхообструктивного синдрома.

Несмотря на современные достижения в лечении АГ, остаются малоосвещенными вопросы комплексного подхода к лечению этого заболевания в сочетании с базисной терапией ХОБЛ у пациентов с сочетанной патологией. Лечение пациентов с коморбидными состояниями представляет не только медицинскую, но и важную социальную, и в первую очередь экономическую, проблему. На лечение больных старше 65 лет с двумя или более одновременно существующими заболеваниями расходуется до 90% всех средств системы здравоохранения [9]. В настоящее время подбор терапии для пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ остается серьезной проблемой, так как комбинация этих заболеваний приводит к значительному отягощению каждого из них [10–12], а применяемые гипотензивные, бронхолитические и гормональные препараты в ряде случаев обладают побочными эффектами, утяжеляющими течение коморбидной патологии.

Существует проблема медикаментозной терапии АГ у больных ХОБЛ, так как ряд препаратов, составляющих основу терапии АГ, ограничен к применению при бронхообструктивных заболеваниях. Активное лекарственное воздействие на одно заболевание во многих случаях связано с угрозой развития ятрогенного обострения сочетанной патологии. Известно, что некоторые препараты, снижающие АД, могут вызывать нежелательные эффекты у больных ХОБЛ. Так, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ),  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), применяемые по поводу АГ и/или ишемической болезни сердца, могут ухудшать течение ХОБЛ (риск развития кашля, одышки, появление и усиление бронхообструкции). Вместе с тем базисные препараты, назначаемые по поводу ХОБЛ (бронходилататоры, глюкокортикостероиды – ГКС), через стимуляцию адренорецепторов могут отрицательно влиять на течение сердечно-сосудистой патологии (риск развития аритмии, повышение АД). Несмотря на это, в программе GOLD (пересмотр 2011 г.) указано, что «...лечение ХОБЛ у пациентов с АГ должно проводиться как обычно, поскольку нет прямых доказательств того, что ХОБЛ следует лечить иначе при наличии АГ» [7].

До настоящего времени не существует доказательной базы эффективности антигипертензивной терапии и влияния ее на конечные точки у больных с сочетанной патологией АГ и ХОБЛ. Современные международные многоцентровые исследования в основном ставят своей целью сравнение эффективности разных классов препаратов или их комбинаций. Возможности использования результатов данных исследований в реальной клинической практике зачастую ограничены, так как в список критериев исключения попадает большое число больных АГ с сочетанной патологией, в том числе и ХОБЛ. Так, в европейских рекомендациях по ведению АГ (ESC/ESH 2007 – Европейское общество кардиологов – European Society of Cardiology – ESC и Европейское общество по изучению гипертензии – The European Society of Hypertension – ESH) вообще не выделяется такого клинического варианта АГ, как сочетание с ХОБЛ [13]. В национальных клинических рекомендациях в разделе «АГ в сочетании с патологией легких» обсуждаются особенности ведения АГ у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой, проблемы подбора антигипертензивных препаратов (АГП), предпочтительные терапевтические стратегии [14].

При лечении АГ у больных ХОБЛ оправдано назначение лекарственных препаратов, не только эффективно снижающих АД, но и не ухудшающих течение ХОБЛ, а при возможности оказывающих положительное влияние на общие патогенетические механизмы формирования ХОБЛ и АГ. Терапия таких больных должна учитывать:

- адекватный контроль АД в ночные и ранние утренние

часы с учетом выявленных нарушений суточного ритма у данной категории больных;

- отсутствие эффектов, ухудшающих бронхиальную проходимость, бронхореактивность и усугубляющих гипоксемию;
- совместимость препаратов с базисными средствами лечения ХОБЛ;
- отсутствие влияния на фармакодинамику гипотензивных препаратов в условиях гипоксии;
- отсутствие клинически значимого гипокалиемического эффекта и прокашлевого действия;
- положительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения;
- выраженные кардио- и вазопротективные эффекты;
- влияние на эндотелий.

Для длительной антигипертензивной терапии желательно использовать препараты пролонгированного действия, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме. Количество назначаемых препаратов зависит от исходного уровня АД и сопутствующих заболеваний. Для пациентов с низким или средним сердечно-сосудистым риском в начале лечения возможно назначение монотерапии с последующим увеличением при необходимости количества и/или доз лекарственного средства. Однако пациентам с высоким и очень высоким риском следует сразу назначать комбинацию двух АГП.

Согласно национальным рекомендациям в настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов АГП: ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция (АК), β-АБ, диуретики. В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться α-АБ, агонисты имидазольных рецепторов и прямые ингибиторы ренина.

На выбор препарата оказывают влияние разные причины, – наиболее важные из них: наличие у больного факторов риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, поражения почек, метаболического синдрома, сахарного диабета, предыдущих индивидуальных реакций больного на препараты разных классов; сопут-

ствующие заболевания, при которых необходимо назначение или ограничение применения АГП разных классов, и вероятность взаимодействия с другими назначенными лекарствами [15]. Назначение любого АГП или комбинации препаратов должно основываться на доказанных эффективности и безопасности применения именно этих препаратов у пациентов в подобной клинической ситуации.

У больных с сопутствующей патологией рациональный выбор гипотензивной терапии особенно сложен. При сочетании у одного пациента АГ и ХОБЛ имеются свои ограничения и показания к назначению разных классов АГП.

Так, при приеме ИАПФ часто развивается сухой кашель, что, по мнению большинства исследователей, происходит из-за накопления в эпителии бронхов брадикинина [10, 11, 16–19]. Помимо этого, накопление бронхоирритантов (брадикинина и субстанции Р) может привести к развитию бронхоспазма [20]. Сухой кашель возникает приблизительно у 10% больных, в тяжелых случаях способен существенно затруднить дыхание и ухудшить качество жизни больного ХОБЛ, а в ряде случаев может ошибочно расцениваться как обострение легочного заболевания. Кашель при назначении ИАПФ может приводить к необоснованному усилению бронхолитической терапии и снижению приверженности пациентов лечению.

АК занимают важное место в лечении АГ у больных ХОБЛ. Вместе с тем необходимо помнить о нередком побочном эффекте АК – появлении отеков на нижних конечностях, что при наличии у больного хронического легочного сердца может ошибочно трактоваться как декомпенсация сердечной деятельности. Большие дозы этих препаратов могут повышать вентиляционно-перфузионные соотношения вследствие подавления компенсаторной вазоконстрикции, тем самым усиливая гипоксию.

β-АБ являются препаратами выбора у больных АГ в сочетании со стенокардией, однако при наличии ХОБЛ выбор этого класса препаратов представляет серьезную проблему. Они до последнего времени являлись единственным классом АГП, применение которых было про-

**Таблица 1. Динамика показателей СМАД при включении в терапию индапамида пролонгированного действия (Арифона ретард)**

Показатели СМАД	Исходно	Через 3 мес	p
Среднее САД, ночь, мм рт. ст.	130,4±10,5	127,4±9,7	0,32
Среднее ДАД, ночь, мм рт. ст.	92,3±7,4	71,4±5,8	<0,05
Суточный индекс САД, %	6,7±7	11,3±3,5	<0,05
Суточный индекс ДАД, %	6,2±5,5	10,7±5,3	<0,05
Индекс времени САД, ночь, %	56,4±29,4	30,4±21,5	<0,05
Индекс времени ДАД, ночь, %	47,2±23,5	31,6±21,7	<0,05
Вариабельность САД, ночь, мм рт. ст.	15,9±3,7	10,5±2,5	<0,05
Вариабельность ДАД, ночь, мм рт. ст.	12,4±2,5	11,3±4,5	0,056

**Таблица 2. Динамика параметров ФВД и данных БПГ при включении в терапию индапамида пролонгированного действия (Арифона ретард)**

Параметры легочной функции	Исходно	Через 3 мес	p
ОФВ <sub>1</sub> , л	1,2±0,07	1,18±0,08	0,92
ОФВ <sub>1</sub> , %	53,4±4,5	51,9±2,7	0,73
FVC, л	2,31±0,09	2,26±0,08	0,79
FVC, %	69,7±3,5	66,4±3,1	0,56
TLC, %	107,4±5,6	114,2±6,3	0,26
RV, %	153,7±11	151,5±8,4	0,67
RV/TLC	0,65±0,05	0,61±0,53	0,73
FRC, %	150,5±12,6	143,5±19,9	0,35

**Примечание.** Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка, если не указано другое. FVC – жизненная емкость легких, TLC – общая емкость легких, RV – остаточный объем легких, FRC – функциональная остаточная емкость легких.

тивно показано больным ХОБЛ. Однако с появлением кардиоселективных  $\beta$ -АБ эти ограничения снизились [7].

**Диуретики.** Широкое распространение с целью лечения АГ в клинической практике имеют диуретики. Согласно современным клиническим рекомендациям они входят в число пяти основных классов для лечения АГ как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированного лечения. Однако при назначении тиазидных и/или петлевых диуретиков больным АГ, сочетающейся с ХОБЛ, существенно возрастает риск возникновения нежелательных явлений в виде гипокалиемии, который увеличивается при одновременном применении  $\beta_2$ -агонистов, ингаляционных и особенно системных ГКС [21]. Следует помнить, что у больных ХОБЛ даже небольшая потеря калия негативно влияет на работу дыхательной мускулатуры и может способствовать прогрессированию дыхательной недостаточности, что ведет к развитию метаболического алкалоза, угнетению дыхательного центра и существенно усугубляет гипоксию. Неблагоприятное влияние тиазидных диуретиков на электролитный, липидный, углеводный и пуриновый обмен является наиболее частой причиной развития осложнений, в том числе и жизнеугрожающих [22, 23].

Тиазидные диуретики относятся к наиболее старым АПП. Новая эра тиазидоподобных диуретиков связана с появлением индапамида (1974 г.). В 1997 г. была создана новая ретардная лекарственная форма препарата, содержащая пониженную дозу индапамида, – Арифон® ретард 1,5 мг (Лаборатории Сервье). Арифон® ретард 1,5 мг является представителем нового поколения тиазидных диуретиков с модифицированным высвобождением лекарственного вещества, имеющим клинические преимущества, доказанную эффективность и благоприятный профиль безопасности у разных категорий пациентов с АГ, включая пожилых и больных с поражением органов-мишеней. К настоящему времени накоплена большая доказательная база, свидетельствующая о его эффективности и положительном влиянии на прогноз.

В многочисленных клинических рандомизированных исследованиях [24, 25] показаны органопротективные свойства индапамида пролонгированного действия (Арифона ретард), такие как благоприятное действие на морфофункциональное состояние миокарда (уменьшение гипертрофии левого желудочка, улучшение сократительной способности миокарда, благоприятное влияние на диастолическую функцию левого желудочка), нефропротективное действие (снижение уровня микроальбуминурии, нормализация внутриклубочковой гемодинамики) [25]. В крупном многоцентровом исследовании HYVET [26] на фоне терапии Арифоном ретард у пациентов старше 80 лет было показано снижение общей смертности на 21%, сердечно-сосудистой смертности – на 23%, смертности от инсульта – на 39% и снижение риска развития инсульта – на 30%.

Практический интерес представляют не только эффективность, но и метаболические эффекты Арифона ретард при его длительном приеме. В разных клинических исследованиях было доказано, что Арифон® ретард не вызывает значимых изменений липидного, углеводного, пуринового и электролитного обмена [27–29].

Индапамид пролонгированного действия (Арифон® ретард) помимо доказанного гипотензивного обладает рядом плеiotропных эффектов, таких как прямое вазодилатирующее действие благодаря блокированию медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, повышение синтеза простаглицина в сосудистой стенке и простаглицина  $E_2$  в почках, подавление синтеза эндотелийзависимого вазоконстрикторного фактора за счет увеличения синтеза эндотелиального простаглицина. Кроме того, индапамид обладает антиоксидантными свойствами, повышая биодоступность оксида азота, уменьшая его разрушение, тем самым улучшая структурное и функциональное состояние эндотелия [30–32].

Наибольший практический интерес представляет оценка эффективности и в первую очередь безопасности применения индапамида пролонгированного действия (Арифон® ретард) у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, который все чаще является неотъемлемым компонентом комбинированной антигипертензивной терапии. Все сказанное диктует необходимость более детального изучения особенностей течения АГ у больных ХОБЛ, оценки безопасности применения Арифона ретард у данной категории пациентов, учитывая высокий удельный вес этих больных и трудности подбора фармакотерапии.

С учетом изложенных ранее положений проводится исследование, целью которого является оценка эффективности и безопасности применения индапамида пролонгированного действия (Арифона ретард) в комплексной терапии больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 33 пациента с ХОБЛ в сочетании с АГ (27 мужчин и 6 женщин, средний возраст  $60,8 \pm 10,5$  года, индекс курящего человека –  $42,3 \pm 11,5$  пачко-лет, ОФВ<sub>1</sub> –  $58,4 \pm 11,5\%$ ). Диагноз был подтвержден клинико-anamnestическими данными и результатами лабораторно-инструментальных методов исследования. Длительность ХОБЛ от момента постановки диагноза –  $10,5 \pm 3,5$  года, длительность АГ –  $14,3 \pm 7,4$  года. Все больные находились под амбулаторным наблюдением. В связи с недостаточной эффективностью проводимой гипотензивной терапии всем пациентам добавлялся индапамид пролонгированного действия (Арифон® ретард) внутрь 1,5 мг 1 раз в сутки. Срок наблюдения – 3 мес. Больные находились под динамическим наблюдением. Исходно и через 3 мес проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) прибором Meditech ABPM 04, изучались спирографические показатели, данные бодиплетизмографии (БПГ) и уровень калия в сыворотке крови, а также оценивалась динамика респираторных жалоб (выраженность кашля, мокроты, одышки) по результатам самотуализационного теста и шкалы одышки Medical Research Council.

## Результаты исследования

У пациентов с ХОБЛ существенные изменения в течении АГ относились преимущественно к ночному периоду: нарушению суточного ритма АД с недостаточным его снижением и повышением АД в ночные часы по типу «нон-диппер» и «найт-пикер», повышение уровня ДАД и индекса времени подъема АД в ночное время суток. У всех пациентов выявлено повышение вариабельности АД в ночное время суток [33]. При включении в терапию Арифона ретард отмечены нормализация суточного профиля АД у 67% больных, снижение уровня среднего ДАД ночью (с  $92,3 \pm 7,4$  до  $71,4 \pm 3,8$  мм рт. ст.), снижение среднего индекса нагрузки давлением ночью (по систолическому АД – САД – с  $56,4 \pm 29,4$  до  $30,4 \pm 21,5\%$ , по ДАД – с  $47,2 \pm 23,5$  до  $31,6 \pm 21,7\%$ ), снижение вариабельности САД ночью (с  $15,9 \pm 3,7$  до  $10,5 \pm 2,5$  мм рт. ст.), для всех  $p < 0,05$  (табл. 1). На фоне лечения Арифоном ретард не отмечалось ухудшения показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и данных БПГ (табл. 2). Уровень калия в сыворотке крови через 3 мес терапии достоверно не различался с исходными значениями.

## Заключение

У пациентов с ХОБЛ существенные изменения в течении АГ относились к ночному периоду: нарушался суточный ритм АД с недостаточным его снижением («нон-диппер») и повышением АД в ночной период («найт-пикер»), повышалось ДАД и отмечался высокий индекс подъема АД ночью. У всех пациентов выявлена высокая вариабельность АД ночью.

Результаты проведенного исследования подтверждают, что применение пролонгированной формы индапамида (Арифона ретард) в комплексной терапии больных

ХОБЛ в сочетании с АГ приводит к достоверному улучшению течения АГ, нормализуя суточный профиль АД и улучшая параметры СМАД в ночной период. Одновременно прием Арифона ретард не ухудшает вентиляционные показатели легких (по данным ФВД) и не усиливает гиперинфляцию (по данным БПГ), а также не сопровождается гипокалиемией.

#### Литература

1. Stylen RI, Smits JF, Daemen MJ. Pulmonary artery remodeling difference in hypoxia and monocrotaline induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1423–8.
2. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease. *Circulation* 2001; 104: 263–8.
3. Задионченко В.С. Артериальная гипертония при хронической обструктивной болезни легких. М.: Анахарсис, 2005.
4. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
5. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Федорова С.И. и др. Существует ли «тульмогенная гипертония»? *Кардиология*. 2002; 6: 51–3.
6. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009; 4: 9–16.
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2011 г. Перевод под ред. А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012.
8. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленков Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при сочетании с артериальной гипертонией. *Рос. кардиол. журн.* 2000; 2 (22): 20–5.
9. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med* 2002; 162 (20): 2269–76.
10. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204–12.
11. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128: 2099–107.
12. Mammimo DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–9.
13. 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.
14. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. 2010.
15. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертонии*. 2010; 3: 3–25.
16. Sebastian JL, McKimney WP, Kaufman J, Young MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest* 1991; 99: 36–9.
17. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234–42.
18. Simon SR, Black HR, Moser M, Berland WE. Cough and ACE inhibitors. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1698–700.
19. Simonsson BG, Skoogh BE, Bergh NP et al. In vivo and in vitro effect of bradykinin on bronchial motor tone in normal subjects and patients with airways obstruction. *Respiration* 1973; 30: 378–88.
20. Cascieri MA, Bull HG, Mumford RA et al. Carboxyl-terminal tripeptidyl hydrolysis of substance P by purified rabbit lung angiotensin-converting enzyme and the potentiation of substance P activity in vivo by captopril and MK 422. *Mol Pharmacol* 1984; 25: 287–93.
21. Chung F. Asthma. *Eur Respir Mon* 2003; 8: 295.
22. Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 1028–34.
23. Psaty B, Smith N, Siscovick D et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739–45.
24. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
25. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613–22.
26. Beckett N on behalf of HYVET Co-ordinating center, committees and investigators. Progress report of the hypertension in very elderly trial (HYVET). *J Hypertens* 2007; 25 (Suppl. 2): S233.
27. Ambrosioni E, Safar M, Degaut J-P et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomized double-blind controlled studies. *European Study Group. J Hypertens* 1998; 16: 1677–84.
28. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drug Safety* 2001; 24: 1155–65.
29. Leonetti G. Clinical positioning of indapamide sustained release 1.5 mg in management protocols for hypertension. *Drugs* 2000; 59 (Suppl. 2): 27–38.
30. Juaquerto DC, Scibini VB, Vanboutte PM. Indapamide potentiates the endothelium-depend production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinine in the canine femoral artery. *Am Heart J* 1991; 122 (2): 1204–9.
31. Necroutenko L, Agafonov A, Lykova D. Effect of Indapamide on intima-media thickness and arterial dilatation in elderly hypertensives. 12th European Meeting on Hypertension. Prague 2002.
32. Scibini VB, Dewey J, Vanboutte PM. Indapamide potentiates the endothelium-depend relaxation in isolated canine femoral arteries. *Am J Card* 1990; 65 (17): 6H–10H.
33. Нерсисян З.Н., Овчаренко С.И., Морозова Т.Е. XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 22–25 октября 2013 г. Сборн. трудов конгресса под ред. акад. А.Г.Чучалина. Казань, 2013; 284: 234.

\* —————

# Эффективность зофеноприла при сердечно-сосудистых заболеваниях

В.Г.Кукес<sup>1</sup>, Г.С.Аникин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

<sup>2</sup>ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

## Резюме

Гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы играет важную роль в патогенезе любой сердечно-сосудистой патологии. Среди множества средств, влияющих на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента являются самыми изученными препаратами, обладающими широким спектром благоприятных эффектов. Наличие сульфгидрильной группы в молекуле ингибитора ангиотензинпревращающего фермента зофеноприла обуславливает ряд уникальных свойств данного препарата. Последние данные свидетельствуют о его эффективности при лечении сочетанной сердечно-сосудистой патологии. В статье представлены последние данные исследований, посвященных эффективности и безопасности зофеноприла.

**Ключевые слова:** ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, зофеноприл.

## The effectiveness of zofenopril in patients with cardiovascular disease

V.G.Kukes, G.S.Anikin

## Summary

Hyperactivity of the renin-angiotensin-aldosterone system plays an important role in the pathogenesis of any cardiovascular disease. Angiotensin-converting enzyme inhibitors are the main drugs among many medicines influencing the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, and these inhibitors have a wide range of beneficial effects. The presence of the sulfhydryl group in a molecule of angiotensin-converting enzyme inhibitor (zofenopril) determines the number of unique properties of this drug. Recent results have been showing the effectiveness of treatment in case of combined cardiovascular disease. This article presents the results of the studies showing the efficacy and safety of zofenopril.

**Key words:** the renin-angiotensin-aldosteronesystem, angiotensin-converting enzyme inhibitors, zofenopril.

## Сведения об авторах

Кукес Владимир Григорьевич – акад. РАМН, заслуженный деятель науки, проф., д-р. мед. наук, зав. каф. клинической фармакологии и преподаватель внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Аникин Георгий Станиславович – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии и преподаватель внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, врач клинический фармаколог ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) активно участвует в регуляции водно-солевого обмена и является ключевым фактором в патогенезе таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Ренин представляет собой декапептид, образующийся из предшественника – проренина в юктагломерулярных клетках почек под действием эндопептидаз. При взаимодействии ренина и ангиотензиногена (α-глобулина) образуется слабоактивный ангиотензин I (АТ I). Под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) АТ I превращается в АТ II, представляющий собой октапептид. АТ II обладает выраженным вазоконстрикторным эффектом и стимулирует выработку альдостерона, что ведет к задержке жидкости и натрия в организме, выведению калия и увеличению объема циркулирующей крови. Совокупность циркулирующих в общем кровотоке компонентов РААС называют «плазменной РААС».

Важное значение играет и так называемая тканевая РААС. Ее элементы обнаружены в эндотелиальных и нервных клетках, головном мозге, эпителии почечных канальцев, сердце, семенных придатках и др.

Реализация эффектов плазменного компонента РААС происходит в течение нескольких секунд после поступления активирующих его сигналов, но данный эффект сохраняется непродолжительное время. Тканевая РААС, напротив, в полном объеме вступает в работу в течение нескольких часов, но реализует свои эффекты в течение продолжительного времени. Именно гиперактивация тканевой РААС вызывает развитие поражения органов-мишеней. Повышенный уровень компонентов РААС в плазме крови приводит к достоверному увеличению смертности кардиологических больных [1]. Таким образом, длительное ингибирование компонентов РААС является приоритетной задачей в терапии ИБС, АГ и ХСН.

Первым препаратом, оказывающим влияние на РААС, был ингибитор АПФ (ИАПФ) – тепротид, синтезированный из яда гремучей змеи *Bothrops Jararaca* в 1971 г. Однако из-за его высокой токсичности и кратковременности

действия от его применения пришлось отказаться. Работы над такой перспективной группой лекарственных средств продолжились, и в 1975 г. был синтезирован каптоприл – первый пероральный ИАПФ.

В настоящее время ИАПФ – одни из наиболее широко применяемых препаратов на мировом рынке. В Российской Федерации доступны 12 ИАПФ (см. таблицу).

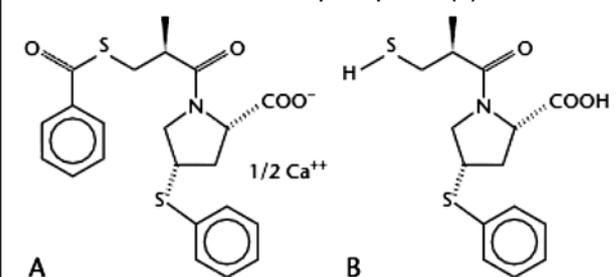
Как видно из таблицы, все ИАПФ по структуре части молекулы, которая связывается с АПФ, делятся на 3 группы:

- 1) содержащие фосфорильную группу (фозиноприл);
- 2) содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зофеноприл);
- 3) содержащие карбоксильную группу, или карбоксалкилдипептиды (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, цилазаприл, беназеприл, квинаприл, трандолаприл, спираприл).

Современные ИАПФ обладают не только антигипертензивным эффектом, но и широким спектром дополнительных положительных – плейотропных – свойств. При длительном приеме ИАПФ уменьшается агрегация тромбоцитов, улучшается функция эндотелия, уменьшается процесс воспаления в атеросклеротической бляшке и замедляется прогрессирование атеросклероза. Доказано, что данные препараты обладают антиишемическим потенциалом [2].

При сочетании ИБС и АГ основными механизмами развития коронарного атеросклероза и прогрессирования ИБС являются повреждение сосудистой стенки с нарушением эндотелиальной функции коронарных артерий,

Химическая структура ИАПФ зофеноприла (А) и его активного метаболита зофеноприлата (В).



## Сравнительная характеристика ИАПФ, доступных в Российской Федерации

	ПЛ	Активное вещество	Химическая группа	Показания	МСД	Биодоступность, %
Зофеноприл	Да	Зофеноприлат	Сульфгидрильная	АГ, ОИМ с признаками ХСН	60 мг	До 100
Каптоприл	Нет	Каптоприл	Сульфгидрильная	АГ, ХСН, дисфункция ЛЖ, диабетическая нефропатия	150 мг	60–75 (снижается до 30 при приеме пищи)
Эналаприл	Да	Эналаприлат	Карбоксильная	АГ, ХСН, дисфункция ЛЖ	80 мг	55–75
Лизиноприл	Нет	Лизиноприл	Карбоксильная	АГ, ХСН	80 мг	25 (от 10 до 60)
Беназеприл	Да	Беназеприлат	Карбоксильная	АГ	80 мг	32
Фозиноприл	Да	Фозиноприлат	Фосфорильная	АГ, ХСН	80 мг	36 (снижается при совместном приеме антацидов)
Хинаприл	Да	Хинаприлат	Карбоксильная	АГ, ХСН	80 мг	60 (снижается при приеме с жирной пищей)
Моексиприл	Да	Моексиприлат	Карбоксильная	АГ	60 мг	13 (снижается на 30–80 при приеме пищи)
Трандолаприл	Да	Трандолаприлат	Карбоксильная	АГ, профилактика ХСН после ИМ	8 мг	70
Рамиприл	Да	Рамиприлат	Карбоксильная	АГ, ХСН	20 мг	60
Цилазаприл	Да	Цилазаприлат	Карбоксильная	АГ, ХСН	5 мг	60 (снижается при приеме пищи)
Периндоприл	Да	Периндоприлат	Карбоксильная	АГ, ХСН, профилактика повторного ОНМК	10 мг	65–95 (снижается при приеме пищи на 35)

**Примечание.** ПЛ – пролекарство, МСД – максимальная суточная доза, ДД – длительность действия, Э – элиминация, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, КК – клиренс креатинина.

увеличение потребности миокарда в кислороде, гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) и окислительный стресс. АГ является одним из основных факторов, повреждающих эндотелиальный слой артерий, нарушающих эндотелиальную функцию, что является начальным этапом атерогенеза. Эти факторы приводят к нарушению метаболизма липидов, повышению уровня свободных радикалов в плазме, повышают экспрессию цитокинов, молекул адгезии и факторов роста. Окислительный стресс вызывает инактивацию оксида азота (NO), что приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции. При этом происходит усиление воспалительного ответа на гиперхолестеринемии, что ведет к ускорению прогрессирования атеросклероза. Наконец, пролиферация гладкомышечных клеток ведет к развитию гипертрофии и ремоделирования сосудов.

Доказано, что ИАПФ, содержащие сульфгидрильную группу, оказывают антиоксидантный эффект и стимулируют синтез NO [3]. Такими препаратами являются каптоприл и зофеноприл. Каптоприл является действующим веществом и хорошо зарекомендовал себя в лечении АГ, ХСН и диабетической нефропатии. Однако кратковременность действия и необходимость 3- или 4-кратного дозирования в течение суток затрудняют длительную терапию данным препаратом, и в настоящее время он рекомендован для купирования неосложненного гипертонического криза [4].

Другой препарат, зофеноприл (см. рисунок), обладает длительным действием благодаря большому периоду полувыведения (ПП). Наличие в его липофильной молекуле сульфгидрильной группы определяет антиоксидантный эффект, заключающийся в связывании супероксидных анионов. Такое свойство обуславливает не только кардиопротекторный эффект, но и замедление прогрессирования атеросклероза. При длительном (в течение 5 лет) наблюдении за 48 пациентами с впервые диагностированной АГ, получающими в качестве антигипертензивной терапии эналаприл (24 человека; 20 мг/сут) или зофеноприл (24 человека; 30 мг/сут), отмечалось достоверное снижение индекса интима–медиа в группе зофеноприла ( $p < 0,05$ ). Данный эффект сопровождался повышением концентрации NO в плазме крови. В ходе исследования терапия зофеноприлом хорошо переносилась [5].

Эффективность зофеноприла доказана и в более крупных исследованиях. Так, в исследовании SMILE-4 (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation), в котором сравнивалась эффективность зофеноприла (365 пациентов; 60 мг/сут) и рамиприла (351 пациент; 10 мг/сут) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (100 мг/сут), у 771 пациента с систолической дисфункцией левого желудочка (СДЛЖ) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) зофеноприл статистически значимо снижал частоту госпитализаций по разным сердечно-сосудистым причинам по сравнению с рамиприлом ( $p=0,006$ ). В то же время смертность и цифры артериального давления (АД) на протяжении исследования (1 год) достоверно не различались. Профиль безопасности двух препаратов также был сопоставим [6]. При ретроспективном рассмотрении пациентов данного исследования с сопутствующей АГ (273 человека в группе зофеноприла и 252 – в группе рамиприла) оказалось, что зофеноприл был также эффективнее рамиприла в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений: 84 (31%) человека в группе зофеноприла, 99 (39%) – в группе рамиприла ( $p=0,041$ ). Зофеноприл показал преимущество и у пациентов с изолированной систолической гипертензией ( $p=0,045$ ) [7].

Исследована также и кардиопротективная эффективность зофеноприла. В рандомизированном двойном слепо-мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании SMILE-ISCHЕMIA с участием 342 пациентов, страдающих СДЛЖ, после перенесенного ИМ назначался зофеноприл в дозе 30–60 мг/сут (177 пациентов) или плацебо (172 пациента). Конечными точками были: ишемические изменения сегмента ST и зубца T на ЭКГ, изменения ЭКГ, сопровождающиеся появлением симптомов стенокардии при проведении нагрузочных тестов, рецидив ИМ и наличие показаний к хирургической реваскуляризации. В группе зофеноприла конечных точек достигли 20,3% пациентов, в группе плацебо – 35,9, что оказалось статистически значимым различием ( $p=0,001$ ). Депрессия ST–T при проведении ЭКГ отмечалась у 22,7% пациентов в группе плацебо и у 10,7% в группе зофеноприла ( $p=0,027$ ). Частота возникновения депрессии ST–T при проведении нагрузочной пробы составила у пациентов в группах зофеноприла или плацебо 14,2 и 26,7% соответственно ( $p=0,024$ ). Частота больших сердечно-сосуди-

Связь с белками плазмы, %	Начало действия, ч	C <sub>max</sub> , ч	ДД, ч	ПП, ч	Э, %	Применение при почечной недостаточности
88	1	4–6	24	5,5	69 – почки, 26 – печень	КК<30 мл/мин
25–30	0,25–0,5	1–2	6–10 (дозозависимо)	<2	50 – почки, 50 – печень	КК<30 мл/мин
50	1	4–6	12–24	11	94 – почки	КК<30 мл/мин
Незначительна	1	6–8	24	12	100 – почки	КК<30 мл/мин
95	1	2–4	24	10–11	60 – почки, 40 – желчь	КК<30 мл/мин
95	1	3	24	12	50 – почки, 50 – желчь	КК<10 мл/мин
97	1	2–4	24	25	96 – почки	КК<30 мл/мин
50	1	3–6	24	2–9	13 – почки, 53 – кал, 34 – печень	КК<40 мл/мин
80	1	4–10	24	16–24	33 – почки, 66 – кал	КК<30 мл/мин
56	1–2	3–6	24	13–17	60 – почки, 40 – кал	КК<30 мл/мин
Незначительна	1–2	1–2	24	9	100 – почки	КК<10 мл/мин
20	1	1	24	17	100 – почки	КК<15 мл/мин

стных событий (в том числе – частота развития и прогрессирования сердечной недостаточности) также была ниже у пациентов, получавших ингибитор АПФ [8].

Проведено достаточно много исследований, в которых доказана равная эффективность зофеноприла по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов. Так, в параллельном многоцентровом двойном слепом исследовании пациентам с АГ (n=375) назначали зофеноприл 30 мг 1 раз (с титрованием до 60 мг/сут) в день или лозартан 50 мг 1 раз в день (с титрованием до 100 мг/сут). В течение 1-го месяца целевых значений систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД удалось достичь у большего числа пациентов в группе зофеноприла (p=0,001 – САД и p=0,003 – ДАД). Через 3 мес терапии число больных было сопоставимым в двух группах, хотя пациенты, получающие лозартан, нуждались в большем количестве шагов титрования дозы [9].

Сопоставимые результаты при монотерапии у пациентов с умеренной АГ продемонстрировал зофеноприл в сравнении с амлодипином [10]. Кроме того, сравнимую эффективность в снижении ДАД показал зофеноприл в исследовании с атенололом [11].

Исследованы также разные режимы дозирования зофеноприла. E.Malacco и соавт. показали, что зофеноприл в суточных дозах 30 и 60 мг при мягкой и умеренной АГ клинически значимо снижал АД, а наряду с этим показал выраженное антигипертензивное действие как в снижении абсолютных значений ДАД, так и в отношении доли пациентов, у которых удавалось добиться нормализации ДАД (54,3 и 69,4% соответственно) [12].

Совсем недавно проведено сравнительное исследование эффективности зофеноприла и рамиприла у больных с ХСН. Это было проспективное исследование с участием 224 человек. Зофеноприл и рамиприл оказались равноэффективными в данном исследовании. Однако у мужчин среднего возраста и старше с низкой фракцией выброса назначение зофеноприла оказалось предиктором лучшей выживаемости. Таким образом, зофеноприл может быть эффективнее у пожилых пациентов мужского пола, страдающих ХСН с низкой фракцией выброса [13].

Также представляет интерес комбинация 30 мг зофеноприла + 12,5 мг гидрохлоротиазида. Проводились иссле-

дования, доказывающие высокую антигипертензивную активность такой комбинации у пациентов с метаболическим синдромом. E.Malacco и соавт. сравнили эффективность монотерапии зофеноприлом и фиксированной комбинации зофеноприл 30 мг + ГХТ 12,5 мг. Как оказалось, добавление ГХТ улучшало антигипертензивный эффект зофеноприла [14].

E.Agabiti-Rosei сравнил эффективность комбинаций зофеноприл 30 мг + ГХТ 12,5 мг и ирбесартан 150 мг + ГХТ 12,5 мг у 361 пациента с неконтролируемым сахарным диабетом в сочетании с АГ и эссенциальной АГ в течение 18 нед. Эти комбинации оказались равноэффективными в снижении и удержании АД и показали сходный профиль безопасности. Кроме того, зофеноприл в комбинации с ГХТ способствовал снижению уровня С-реактивного белка в плазме крови (количественный метод), что является дополнительным положительным эффектом [15].

Таким образом, зофеноприл (Зокардис®) в настоящее время – единственный представитель ИАПФ длительного действия, имеющий сульфгидрильную группу. Получены доказательства эффективного и обладающего высоким профилем безопасности лечения зофеноприлом у пациентов с АГ и ИБС, в том числе при остром ИМ (ОИМ). Кроме того, комбинация зофеноприла с ГХТ позволяет достигать эффективного контроля давления у пациентов с метаболическим синдромом. Все это делает зофеноприл препаратом выбора для лечения широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний.

*Литература*

1. Laragh JH, Brenner BM. Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, management. NY: Raven Press, 1995.
2. Persson S. Update on the use of angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in postinfarction patients. J Hypertens (Suppl) 1995; 13 (2): S57–63.
3. De Graeff PA, van Gilst WH. The effect of bradykinin on coronary flow and its potentiation by SH-containing ACE-inhibitors. Agents Actions (Suppl) 1992; 38 (Pt 3): 110–8.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) ВНОК. 2010.
5. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ et al. Long-term treatment with sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. Am Heart J 2008; 156 (6): 1154.e1–8.

6. Borghi C, Ambrosioni E, Novo S et al. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). *Clin Cardiol* 2012; 35 (7): 416–23

7. Borghi C, Ambrosioni E, Omboni S et al. Zofenopril and ramipril and acetylsalicylic acid in postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis in hypertensive patients of the SMILE-4 study. *J Hypertens* 2013; 31 (6): 1256–64.

8. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J* 2007; 153 (3): 445.e7–14.

9. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Press (Suppl)* 2007; 2: 7–12.

10. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. *Blood Press (Suppl)* 2007; 2: 19–24.

11. Nilsson P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press (Suppl)* 2007; 2: 25–30.

12. Malacco E, Castiglioni G, Corradi L et al. Dose-Response Relationship of Zofenopril in Essential Hypertension: A 24-Hour Blood Pressure-Monitoring Study. *Clin Drug Invest* 2002; 22 (1): 9–15.

13. Borghi C, Cosentino ER, Rinaldi ER, Cicero AF. Effect of zofenopril and ramipril on cardiovascular mortality in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2013; 112 (1): 90–3.

14. Malacco E, Omboni S. Antihypertensive efficacy of zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination for treatment in metabolic syndrome. *Adv Ther* 2007; 24 (5): 1006–15.

15. Agabiti-Rosei E, Manolis A, Zava D, Omboni S. Zofenopril Plus Hydrochlorothiazide and Irbesartan Plus Hydrochlorothiazide in Previously Treated and Uncontrolled Diabetic and Non-diabetic Essential Hypertensive Patients. *Adv Ther* 2014; 31 (2): 217–33.

Статья не спонсируется компанией «Берлин-Хеми».

## Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии

О.Д.Остроумова<sup>1,2</sup>, О.В.Бондарец<sup>2</sup>, Т.Ф.Гусева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

<sup>2</sup>Кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

### Резюме

В статье рассмотрены особенности фармакокинетики блокаторов рецепторов ангиотензина II. Приведены данные об отличительных особенностях фармакокинетики и фармакодинамики кандесартана. Показана клиническая эффективность кандесартана в лечении артериальной гипертензии и снижении риска ее осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, кандесартан, суточное мониторирование артериального давления.

### The benefits of candesartan usage in the treatment of arterial hypertension

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

### Summary

The article deals with the characteristics of angiotensin-II receptor antagonist pharmacokinetics. We have shown the differential characteristic of pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan. The results demonstrate the clinical efficacy of candesartan in treatment of arterial hypertension (AH) and in reducing the risk of complications.

**Key words:** arterial hypertension, candesartan, 24-hour blood pressure monitoring.

### Сведения об авторах

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

E-mail: oostroumova.olga@mail.ru

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доцент каф. факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И.Евдокимова

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

Кандесартан (Атаканд, «АстраЗенека») является представителем класса блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [1].

### Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты [1]

Ангиотензин II (АТ II) осуществляет свое воздействие через специальные рецепторы, расположенные, в частности, в стенке сосудов, в нервных окончаниях и т.д. Выделяют ангиотензиновые рецепторы 1-го (АТ<sub>1</sub>-рецепторы) и 2-го типов (АТ<sub>2</sub>-рецепторы). Физиологические эффекты АТ II, реализующиеся на уровне АТ<sub>1</sub>-рецепторов, вызывают вазоконстрикцию и повышение артериального давления (АД), реабсорбцию натрия в почечных канальцах и в кишечнике, высвобождение альдостерона, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда, активацию симпатoadrenalовой системы (центральная – на пресинаптическом уровне и периферическая – в надпочечниках), повышение чувствительности барорецепторов, задержку воды в организме, высвобождение ренина и др. Все эти эффекты АТ II вовлечены в регуляцию АД, а также в поддержание его на высоком уровне при артериальной гипертензии (АГ). Избирательная блокада АТ<sub>1</sub>-рецепторов позволяет не только устранять патологически возросший тонус сосудистой стенки при АГ и предупреждать патологическое ремоделирование сосудистой стен-

ки и миокарда, но и обеспечивать регресс гипертрофии миокарда и улучшение диастолической функции миокарда (процессы расслабления сердца). Роль АТ<sub>2</sub>-рецепторов у человека пока до конца не установлена. АТ<sub>2</sub>-рецепторы представлены в тканях мозга, миокарде, мозговом слое надпочечников, почках, матке и яичниках. АТ<sub>2</sub>-рецепторы вовлечены в развитие вазодилатирующего эффекта, в ингибирование клеточного роста, в процесс регуляции апоптоза и некоторые другие процессы [1].

### Классификация антагонистов АТ-рецепторов

В клинической практике используют лишь селективные блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов. Они являются высокоселективными непептидными соединениями, избирательно блокирующими АТ<sub>1</sub>-рецепторы. По химической структуре БРА можно разделить на следующие основные группы:

1. Бифениловые производные тетразола (например, лозартан, ирбесартан, кандесартан).
2. Небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан).
3. Небифениловые тетразолы (телмисартан).
4. Негетероциклические соединения (валсартан).

### Фармакокинетика [1]

По фармакокинетическим свойствам БРА делятся на 2 группы – активные лекарственные вещества и пролекарст-

**Фармакокинетика антагонистов АТ-рецепторов**

Вещество	Эпросартан	Лозартан	Валсартан	Ирбесартан	Кандесартан	Телмисартан
Пролекарство (активный метаболит)	Нет	Да (14%)	Нет	Нет	Да	Нет
Селективность, нМ	1,5	3,7	2,4	1,2–4,1	0,7–7,4	1,2
Блокада рецепторов	Конкурентная	Конкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная
Биодоступность, %	13	33	25	60–80	42	43
Воздействие пищи	Нет	Минимальное	До 40–50%	Нет	Нет	Нет
Максимальная концентрация, ч	1–2	1/3–4	1–2	2	3–4	1–5
Период полувыведения, ч	5–9	6–9	6–7	11–15	9–29	9–17
Связывание с белками, %	98	98,7–99,8	95	90	99,8	99
Объем распределения, л	13	34/12	16–17	53–93	9,1	500
Взаимодействие с цитохромом Р-450	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет
Выведение, % (печень/почки)	61/37	50/43	70/30	80/20	67/33	98/2
Среднетерапевтическая доза, мг	600–800	50–100	80–160	150–300	8–16	40–80

ва (см. таблицу). БРА можно классифицировать и в зависимости от наличия у них активных метаболитов. БРА и их активные метаболиты также различаются в зависимости от характера взаимодействия с АТ<sub>1</sub>-рецепторами. Так, лозартан, эпросартан обратимо связываются с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, т.е. являются конкурентными БРА. Валсартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан, активный метаболит лозартана EXP-3174 действуют как неконкурентные блокаторы. Особенности фармакокинетики БРА представлены в таблице.

**Показания к применению [1, 2]**

Показанием для назначения препаратов данного класса является АГ. Кроме того, кандесартан и некоторые другие БРА применяют для лечения сердечной недостаточности, особенно показаны при сочетании АГ с диабетической нефропатией (сахарный диабет – СД типа 2), протеинурией, гипертрофией миокарда левого желудочка [2].

**Побочные эффекты и противопоказания к назначению**

Отличительной особенностью БРА является крайне низкая частота побочных эффектов, сопоставимая с плацебо, что отличает их от гипотензивных препаратов других групп. Все нижеперечисленные побочные эффекты встречаются в единичных случаях.

- Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатические реакции, сердцебиения.
- Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, диспепсия, тошнота.
- Со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружения, астения, депрессии, судороги.
- Со стороны крови: нейтропения, снижение гемоглобина и гематокрита.
- Со стороны органов дыхания: фарингит, бронхит.
- Аллергические проявления: ангионевротический отек, крапивница, кожный зуд.
- Со стороны костно-мышечной системы: миалгии, боли в спине, артралгии.

Также отмечены гиперкалиемия, повышение аланинаминотрансферазы (редко). Поскольку эти препараты блокируют АТ-рецептор, а не ангиотензинпревращающий фермент, они не влияют на обмен брадикинина и никогда не вызывают кашель.

БРА противопоказаны при беременности, гиперкалиемии, индивидуальной непереносимости препаратов данной группы. Телмисартан также противопоказан больным с обструкцией желчевыводящих путей.

**Контроль лабораторных показателей [1].** До начала терапии БРА и систематически во время лечения необходимо контролировать содержания электролитов, мочевины и креатинина.

**Взаимодействие [1]**

Не отмечено взаимодействия препаратов этой группы с индометацином, варфарином, фуросемидом, дигоксином (кроме ирбесартана), атенололом, гидрохлоротиазидом, амлодипином, пероральными сахароснижающими препаратами, циметидином, ранитидином, кетоконазолом, флуконазолом. Возможно усиление антигипертензивного эффекта БРА при одновременном назначении с другими антигипертензивными препаратами. При одновременном применении с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия может произойти увеличение концентрации калия в плазме крови.

Отличительной особенностью кандесартана является тот факт, что он очень прочно, необратимо связывается с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, показатели диссоциации (период полувыведения) с человеческими АТ<sub>1</sub>-рецепторами у кандесартана очень высоки и намного превосходят таковые значения у ряда других БРА и их активных метаболитов [3]. Эта особенность обеспечивает кандесартану сильный и пролонгированный антигипертензивный ответ, что выделяет его среди БРА. Данный факт крайне важен в лечении АГ, поскольку, согласно современным рекомендациям, главной задачей в лечении АГ является достижение целевого АД [2, 4].

**Антигипертензивная эффективность: данные исследований**

Антигипертензивная эффективность (АГЭ) кандесартана оценена в 14 плацебо-контролируемых исследованиях, продолжительность которых составила от 4 до 12 нед [5, 6]. Суточные дозы кандесартана в этих исследованиях колебались от 2 до 32 мг, а исходный уровень диастолического АД (ДАД) – от 95 до 114 мм рт. ст.; в большинстве этих исследований кандесартан назначали в виде монотерапии, в общей сложности в исследованиях приняли участие 2350 больных АГ, рандомизированных в группу приема одной из указанных доз кандесартана, и 1027 – в группу плацебо. За исключением одного исследования (у больных СД) все исследования продемонстрировали значительный дозозависимый антигипертензивный эффект кандесартана. Эффект гипотензии первой дозы не зарегистрирован. Антигипертензивный эффект

кандесартана наблюдался уже в течение первых 2 нед от начала лечения, а в полном объеме его реализация наступила через 4 нед. Антигипертензивный эффект был аналогичен у мужчин и женщин, а также у больных старше и моложе 65 лет. Кандесартан был эффективен в снижении АД независимо от расы и этнической принадлежности [5, 6]. Имеется исследование, где оценивали эффективность высоких доз (32 мг/сут) кандесартана у 253 больных с АГ 2-й степени в монотерапии и в комбинации с диуретиком. На фоне монотерапии кандесартаном в дозе 32 мг нормализация АД отмечена у 53,2% больных [7]. При этом установлена хорошая переносимость такой дозы препарата. В долгосрочных исследованиях в течение до одного года АГЭ кандесартана была стабильной и феномен отмены не наблюдался [5, 6].

Имеются исследования, где АГЭ кандесартана сравнивали с таковой у препаратов других групп. Так, в сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании проводили оценку эффективности и переносимости терапии кандесартаном в дозах 8–16 мг и амлодипином в дозах 5–10 мг у 540 пациентов с АГ 1–2-й степени, период наблюдения составил 12 нед [8]. Препараты показали сопоставимую эффективность, однако в группе амлодипина отмечалось статистически значимое большее количество побочных эффектов и достоверно больше пациентов должны были отменить терапию из-за развития побочных эффектов (6%) по сравнению с пациентами на терапии Атакандом (1%) [8]. В другом исследовании сравнивали гипотензивный эффект кандесартана в дозе 8–16 мг/сут, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла в дозе 10–20 мг/сут и диуретика гидрохлоротиазида в дозе 12,5–25 мг/сут у 429 больных с АГ 1–2-й степени, период наблюдения также составил 12 нед [9]. Кандесартан превзошел препараты сравнения в плане снижения как систолического АД (САД), так и ДАД.

Имеется большое количество данных, которые свидетельствуют о большей АГЭ кандесартана по сравнению с другими БРА. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CANDLE [10] сравнили эффективность и переносимость кандесартана и лозартана. В это исследование включены 334 больных АГ с ДАД 95–114 мм рт. ст. В течение 8 нед больные получали кандесартан 8–16 мг/сут, лозартан 50 мг/сут или плацебо. При сравнении препаратов в среднетерапевтических дозах (16 мг/сут для кандесартана и 50 мг/сут для лозартана) кандесартан по АГЭ достоверно превосходил лозартан (различия 3,7 мм рт. ст.,  $p < 0,013$ ). Доля больных, у которых ДАД нормализовалось или снизилось, по крайней мере, на 10 мм рт. ст., в группе кандесартана была выше (64%), чем в группе лозартана (54%). В среднем 1,9% пациентов в группе кандесартана и 6,5% пациентов в группе лозартана прекратили терапию из-за развития побочных эффектов или отсутствия терапевтического эффекта. Следовательно, кандесартан показал преимущества перед лозартаном не только в эффективном и длительном контроле АД, но и лучшей ответной реакции и переносимости у пациентов с АГ [10].

В 2011 г. опубликованы результаты метаанализа, в котором сравнивали АГЭ кандесартана и лозартана по данным ряда исследований [11]. В этот метаанализ были включены 12 рандомизированных клинических исследований с участием 3644 пациентов. При сравнении эффективности кандесартана и лозартана в снижении САД и ДАД в конце периода наблюдения кандесартан превосходил лозартан в среднем на 2,97 (95% доверительный интервал – ДИ 1,18–4,77;  $p < 0,001$ ) и 1,76 мм рт. ст. (95% ДИ 0,96–2,57;  $p < 0,001$ ) соответственно. Частота положительного ответа на лечение и достижения эффективного контроля при лечении кандесартаном была больше в сравнении с лозартаном: коэффициент относительного риска – 1,12 (95% ДИ 1,06–1,18;  $p < 0,01$ ) и 1,26 (95% ДИ 1,06–1,80;  $p = 0,008$ ) соответственно. Общая частота по-

бочных эффектов для обоих препаратов не различалась. Однако частота серьезных нежелательных явлений при лечении кандесартаном была ниже, чем при терапии лозартаном: коэффициент относительного риска – 0,48 (95% ДИ 0,25–0,92;  $p = 0,03$ ). Авторы сделали вывод о том, что кандесартан превосходит лозартан в снижении АД, кроме того, кандесартан вызывает меньше серьезных побочных эффектов, чем лозартан.

В двух исследованиях CLAIM I и II [12, 13] сравнивали эффективность кандесартана и лозартана в лечении АГ. В них в общей сложности приняли участие 1263 больных, которые получали либо кандесартан в дозе 32 мг/сут, либо лозартан в дозе 100 мг/сут. На фоне лечения кандесартаном выявлено более выраженное снижение САД и ДАД (2–3 мм рт. ст.), эти различия были статистически достоверными. Большая АГЭ кандесартана, по мнению авторов, может быть обусловлена его фармакокинетическими особенностями.

Еще в одном многоцентровом исследовании сравнивали эффективность различных препаратов из группы БРА [14]. В начале исследования больные получали лечение среднетерапевтическими дозами лозартана, валсартана, телмисартана и олмесартана, а затем проводилась замена на кандесартан в дозе 8 мг/сут. После смены терапии отмечено дополнительное снижение офисного АД на 13,1 и 6,2 мм рт. ст. соответственно для САД и ДАД, нормализация офисного АД достигнута у 62% больных [14].

Таким образом, по результатам многих исследований и метаанализа (2011 г.) кандесартан превосходит лозартан по АГЭ. Как уже было отмечено выше, различные представители класса БРА имеют разное сродство к АТ<sub>1</sub>-рецепторам, что может приводить к отличиям в их конечных клинических эффектах.

Важным преимуществом кандесартана в лечении АГ является сверхдлительность действия – более 24 ч, что обусловлено его фармакокинетическими особенностями (см. выше). В клинической практике данное преимущество проявляется в большей эффективности кандесартана в снижении АД в ранние утренние часы.

Установлено, что сердечно-сосудистые осложнения АГ наиболее часто возникают в утренние часы [15]. Избыточный утренний подъем АД является независимым фактором, который влияет на развитие поражения органов-мишеней, а также на возникновение осложнений АГ [15, 16]. Так, например, частота мозговых сосудистых катастроф выше у пациентов с утренним подъемом АД [17]. Установлено, что утреннее повышение САД на 10 мм рт. ст. увеличивает риск возникновения инсульта на 25% [17].

Японские ученые наблюдали за 519 больными АГ (в среднем 41 мес) после проведения 24-часового амбулаторного мониторинга АД (1992–1998 гг.) [18]. Средний возраст обследованных составил 72 года. Утренний подъем АД рассчитывался как среднее САД в первые 2 ч после пробуждения минус среднее САД за час, в который регистрировался минимальный уровень АД. В группу лиц с избыточным утренним подъемом АД вошли 53 больных с максимальными значениями показателя – более 55 мм рт. ст. Распространенность множественных «немых» инфарктов головного мозга, по данным исходного МРТ-исследования головного мозга, составила 57% в группе больных с избыточным утренним подъемом АД и 33% в группе без избыточного утреннего подъема АД ( $p < 0,001$ ). Частота инсульта за период наблюдения составила соответственно 19% и 7,2% ( $p = 0,004$ ). Различия оставались статистически значимыми после поправки на возраст и уровень САД за 24 ч.

Известно, что контроль АД в утренние часы может дать дополнительные преимущества в лечении больных АГ: снизить дополнительный риск развития коронарных и сердечно-сосудистых осложнений [19]. Важно подчеркнуть, что чем больше продолжительность действия антигипертензивного препарата, тем лучше будет контролироваться уровень АД в утренние часы.

Влияние кандесартана на утренние подъемы АД изучали в открытом исследовании, в котором препарат назначали больным, имеющим нормальное значение АД в течение дня, но повышенное (более 135/85 мм рт. ст.) – в утреннее время [20]. Если пациенты не получали ранее антигипертензивной терапии, им назначали кандесартан или амлодипин. При лечении БРА терапию меняли на кандесартан. По результатам исследования выявлено, что кандесартан лучше, чем амлодипин и другие БРА, предотвращает утренние подъемы АД [20].

В описанном выше исследовании [14] пациентов переводили на кандесартан с терапии другими БРА (лозартан, валсартан, телмисартан, олмесартан) и это привело к дополнительному снижению АД в ранние утренние часы на 10,1 мм рт. ст. для САД и на 4,4 мм рт. ст. для ДАД. При этом у 42% больных на фоне терапии кандесартаном была достигнута нормализация утреннего АД [14].

Сверхдлительность антигипертензивного действия кандесартана важна также и в случае вольного или невольного пропуска приема очередной дозы препарата. В такой клинической ситуации терапия кандесартаном позволит сохранить нормальный уровень АД. Так, в исследовании, в котором приняло участие 312 больных АГ, изучена длительность антигипертензивного действия кандесартана в дозе 8 и 16 мг/сут в монотерапии и в комбинации с диуретиком гидрохлоротиазидом (в дозе 12,5 мг) [21]. Исследование остаточного действия проводилось на фоне 48-часового пропуска приема медикамента. Такой длительный перерыв в приеме лекарства, по данным суточного мониторинга АД, не сопровождался значимым повышением АД.

Все имеющиеся преимущества кандесартана в коррекции АД на протяжении суток и более обеспечивают данному препарату потенциальную эффективность в снижении риска развития осложнений, прежде всего инсультов, что было наглядно продемонстрировано в исследовании SCOPE [22], проспективном рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании эффективности применения кандесартана у пациентов старшей возрастной группы (70–89 лет) с АГ (исходное АД 160–179/90–99 мм рт. ст.). В данном исследовании приняли участие 4937 больных в 12 странах мира, срок наблюдения составлял 3–5 лет. Разница в уровне достигнутого АД между группами составляла 3,2/1,6 мм рт. ст. ( $p < 0,001$  для обоих значений). При терапии кандесартаном по сравнению с контрольной группой выявлено достоверное (на 28%) снижение частоты нефатальных инсультов ( $p = 0,041$ ). Кроме того, отмечена тенденция к снижению частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 11% ( $p = 0,19$ ) и новых случаев СД на 20%. К сожалению, авторы исследования исходно спланировали его таким образом, что подавляющее большинство больных в контрольной группе (84%) принимали другие антигипертензивные препараты. Таким образом, эффективность кандесартана следует сравнивать не с плацебо, а преимущественно с другой терапией. В исследовании SCOPE кандесартан показал сходную эффективность по влиянию на риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти. При лечении кандесартаном достоверно реже возникала необходимость в отмене препарата в связи с появлением побочных эффектов или с плохой переносимостью. Анализ подгруппы больных, которые не принимали дополнительно других антигипертензивных препаратов (только кандесартан по сравнению с плацебо), показал уменьшение частоты возникновения основных сердечно-сосудистых осложнений на 32% ( $p = 0,01$ ).

## Заключение

Таким образом, БРА кандесартан имеет особенности фармакокинетики и фармакодинамики, которые, по всей видимости, определяют его отличную от других препаратов этой группы АГЭ. Кандесартан обладает хорошим дозозависимым и длительным антигипертензивным эффектом, который во многом обеспечивает способность кандесартана снижать риск сердечно-сосудистых осложнений.

## Литература

1. Клиническая фармакология. Под ред. акад. РАН, проф. В.Г. Кукуеса. Изд. 4-е. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 392–6.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, 4 редакция. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
3. Vanderbeyden et al. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1057–65.
4. Mancini 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.
5. Кобалава ЖД, Склизовка ЛА, Таранова Н.П. Обоснование, опыт и перспективы применения кандесартана цилексетеила. *Клиническая фармакология и терапия*. 2001; 1: 92–6.
6. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253–87.
7. 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.
8. Imbs JL, Nisse-Durgeat S. French Collaborative Candesartan Study Group. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil vs. amlodipine as assessed by home blood pressure in hypertensive patients. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 78–84.
9. Malmqvist K. *Am J Med* 2000; 13: 504–5.
10. Gradman AH, Lewin A, Bowling BT et al. Comparative effects of candesartan cilexetil and losartan in patients with systemic hypertension. Candesartan versus Losartan Efficacy Comparison (CANDLE) Study Group. *Heart Dis* 1999; 1: 52–7.
11. Zhenfeng Zheng, 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.
12. 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.
13. Vidi 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.
14. 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.
15. Elliott HL. 24-hour control of cardiovascular disease. London: Science Press, 1995; p. 48.
16. Hansson L, Hedner T. *Hypertension Manual* 2000. – layout Boblin Production AB, 2000.
17. Kario K. Early morning risk management in hypertension. London: Science press, 2004; p. 3–11.
18. Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107 (10): 1401–6.
19. Sakima A, Takishita S. Therapeutic strategy for morning blood pressure elevation in elderly hypertensives. *Nihon Rinsbo* 2005; 6: 1086–90.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

— \* —

# Проблема определения эффективности вмешательств в эпоху доказательной медицины: мировой и отечественный опыт

С.Р.Гиляревский

Кафедра клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России; НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва

## Резюме

В статье обсуждаются современные подходы к выбору эффективных средств для профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Рассматриваются доказательные основы применения таких средств и принципы определения эффективной терапии в определенных клинических ситуациях. Приводятся данные не только рандомизированных клинических исследований, но и относительно недавно полученные результаты обсервационных исследований, отражающих реальную практику применения антигипертензивных средств.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина.

## The problem of determining the efficiency of treatment in the era of evidence-based medicine: international and domestic experience

S.R.Gilyarevsky

## Summary

This article deals with the modern approach to the choice of effective drugs, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers, in preventing cardiovascular complications. We discuss evidential considerations of the drugs administration and the detection principles, concerning effective therapy in special clinical situations. The present paper deals with the results not only of the randomized trials but with the results from recent observational studies being reflective of real practice in the application of antihypertensive drug.

**Key words:** arterial hypertension, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers.

## Сведения об авторе

Гиляревский Сергей Руджерович – проф. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО, ст. научн. сотр. отд-ния неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского. E-mail: sgilyarevsky@rambler.ru

Пребывание в «потоке» доказательной информации, отражающей последние данные об эффективности вмешательств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), позволяет оценить не только конкретные успехи или неудачи современной кардиологии, но и понять быстро меняющуюся парадигму современной медицинской науки. Очевидно, что изменяются не только требования к качеству клинических исследований, но и подходы к их трактовке. Именно трактовка научных данных требует определенной научной культуры. К сожалению, в течение многих лет наша страна находилась в определенной изоляции от мировой науки. В России развивались отечественные кардиологические школы и их вклад в национальную науку был высок, но во второй половине XX в. начинается эпоха доказательной медицины, которая уже не имеет границ и требует единых подходов к получению, использованию и трактовке доказательной информации. По-видимому, кризис российской науки, который стал одним из оснований для структурной перестройки учреждений академической науки, касается и информационного научного поля, без которого невозможно развитие научного знания. Таким образом, для интеграции в мировую науку необходимо преодоление наследия советского периода, который характеризовался «идеологизацией научного знания».

Несмотря на то, что роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в целом определена, в нашей стране одной из широко обсуждаемых тем остается тема сравнительной эффективности использования препаратов таких классов. Причем нередко вместо взвешенного подхода, основанного на всестороннем анализе результатов клинических исследований и метаанализов таких исследований, приводятся лишь фрагментарные данные о результатах оценки эффективности БРА с указанием только положительных эф-

фектов препаратов, относящихся к этому классу. Вот один из примеров такой оценки роли БРА в лечении и профилактике ССЗ, который совсем недавно был приведен в статье одного из наших экспертов. «Из всего вышесказанного можно обобщить, что за свой короткий (всего чуть больше 40 лет) период существования сартаны зарекомендовали себя как незаменимые основные или вспомогательные препараты при лечении ряда социально значимых заболеваний. При этом их действие в комплексной фармакотерапии коморбидных больных настолько неповторимо и многогранно, что можно уверенно прогнозировать расширение официальных показаний к назначению сартанов в течение ближайших лет» [1]. Очевидно, что вопрос о роли БРА в лечении и профилактике осложнений заболеваний сердца и сосудов не столь однозначен, а «доказательная история» препаратов, относящихся к этому классу, оказалась не столь простой.

Попробуем привести доказательные данные, на которых в настоящее время основывается мнение большинства зарубежных экспертов о роли БРА в профилактике тяжелых осложнений ССЗ.

## Доказательные данные как основа выбора базовой терапии для снижения риска развития тяжелых осложнений ССЗ

Трудность современного этапа развития доказательной кардиологии, и особенно ее части, касающейся тактики применения ИАПФ и БРА, определяется не только большим числом данных, полученных в ходе выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ), но и небольшим числом РКИ, в которых непосредственно сравнивались эффекты препаратов, относящихся к этим двум классам. Более того, высокая гетерогенность клинических характеристик больных, включенных в разные исследования, а также различие в периодах, когда проводились РКИ (такой фактор очень сильно влияет на базовую терапию, при-

меняющуюся у больных, включенных в исследования, от нее существенно зависит возможность выявления преимуществ исследуемых препаратов), еще в большей степени затрудняет сравнение эффективности применения ИАПФ и БРА.

Несмотря на то, что исследования для проверки гипотезы, что «новые» препараты не менее эффективны, чем «старые» (non-inferiority), в настоящее время выполняются все чаще и чаще (поскольку в большинстве случаев по этическим соображениям нельзя сравнивать «новые» препараты с плацебо), решение о расширении показаний к применению «новых» препаратов по сравнению со стандартными принимается не только когда в ходе таких исследований удается доказать, что препарат не менее эффективен, но и если при этом «новый» препарат имеет определенные преимущества. Так вот, в ходе выполнения исследования ONTARGET не удалось выявить преимущества приема телмисарта по сравнению с рамиприлом за исключением меньшей частоты развития кашля. Ни по влиянию на частоту развития гипертрофии миокарда левого желудочка, ни по влиянию на скорость снижения функции почек применение телмисартана либо не имело преимуществ, либо его применение сопровождалось менее благоприятным эффектом.

### Последние данные о сравнительной эффективности ИАПФ и БРА как средств для профилактики осложнений ССЗ

Очевидно, что в настоящее время практикующему врачу необходимо иметь достаточно полное представление не только об отдельных фактах, подтверждающих эффективность применения того или иного лекарственного средства или вмешательства, но и обо всей структуре доказательных основ лечения того или иного заболевания, в том числе с помощью применения ИАПФ и БРА. В противном случае мнением врача будет легко манипулировать, а фрагментарные данные, хотя и имеющие высокий уровень доказательности, не позволят в полной мере осуществлять практику, основанную на доказательствах. В такой ситуации полезно обратиться к результатам метаанализа всех РКИ по применению ИАПФ и БРА.

В начале 2013 г. в «Journal American College Cardiology» были опубликованы результаты метаанализа РКИ, цель которого состояла в сравнительной оценке эффективности приема ИАПФ и БРА для профилактики осложнений ССЗ [2], которую оценивали по основному комбинированному показателю смертности от осложнений ССЗ, частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта.

В анализ было включено 26 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, в ходе выполнения которых определяли эффективность применения ИАПФ или БРА. В целом в такие РКИ были включены 108 212 участников, у которых не было признаков сердечной недостаточности (СН), обусловленной нарушением систолической или диастолической функции сердца. Анализ выполнялся в соответствии с правилами выполнения метаанализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [3], что подтверждает его высокое методическое качество.

Результаты анализа свидетельствовали о том, что прием ИАПФ по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития ИМ или инсульта (отношение шансов – ОШ 0,830, 95% доверительный интервал – ДИ 0,744–0,927;  $p=0,001$ ), а также снижению риска развития ИМ (ОШ 0,811, 95% ДИ 0,748–0,879;  $p<0,001$ ) и инсульта (ОШ 0,796, 95% ДИ 0,682–0,928;  $p<0,004$ ), а также общей смертности (ОШ 0,908, 95% ДИ 0,845–0,975;  $p=0,008$ ), риска развития новых случаев СН (ОШ 0,789, 95% ДИ 0,686–0,908;

$p=0,001$ ) и новых случаев сахарного диабета – СД (ОШ 0,851, 95% ДИ 0,749–0,965;  $p<0,012$ ) [2].

Применение БРА также приводило к статистически значимому, но менее выраженному по сравнению с ИАПФ снижению комбинированного показателя (ОШ 0,92, 95% ДИ 0,869–0,975;  $p=0,005$ ) и статистически значимому снижению риска развития инсульта (ОШ 0,90, 95% ДИ 0,830–0,977;  $p=0,011$ ), и новых случаев СД (ОШ 0,855, 95% ДИ 0,98–0,915;  $p<0,001$ ).

### Оптимальная тактика лечения артериальной гипертензии в реальной практике

Попробуем ответить на вопрос, применение каких препаратов считается предпочтительным в соответствии с последним вариантом Европейских клинических рекомендаций по ведению больных артериальной гипертензией (АГ) [4]. В первую очередь следует отметить, что авторы рекомендаций подтвердили обоснованность ранее высказанного положения о том, что положительный эффект антигипертензивной терапии обусловлен снижением уровня артериального давления (АД) как таковым и в целом не зависит от препарата, с помощью которого достигается такое снижение. Кроме того, было подчеркнуто, что результаты наиболее крупных метаанализов РКИ не указывали на клинически значимые различия в эффективности применения антигипертензивных препаратов (АГП), относящихся к разным классам [5–7]. Таким образом, в последнем варианте клинических рекомендаций подтверждено мнение экспертов о том, что диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), антагонисты кальция (АК), ИАПФ и БРА могут применяться в качестве начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии как изолированно, так и в сочетании с другими препаратами, снижающими АД [4].

Учитывая такой подход к выбору АГП, особую роль начинают играть БРА. Постараемся ответить почему.

### Роль БРА в качестве АГП первого ряда

Для оценки роли АГП и/или определенных препаратов в лечении АГ может быть полезным обращение не только к результатам крупных РКИ, но и данным, полученным в ходе выполнения крупных и хорошо организованных обсервационных исследований, поскольку условия выполнения таких исследований в большей степени соответствуют реальной клинической практике. Характеристики участников РКИ часто не отражают таковые больных, наблюдающихся в условиях реальной практики [8–11]. Считается, что в ходе выполнения клинических исследований искусственно преувеличены данные о частоте длительного продолжения приема АГП. Например, по данным, полученным в исследовании ALLHAT, частота соблюдения предписанного режима терапии при использовании любого из исследуемых препаратов через 1 год после рандомизации достигала 96% в то время как в ходе выполнения обсервационных исследований такая частота составляла от 5 до 75% [12–15]. Такие различия могут приводить к преувеличению роли исследуемой терапии у больных, которые в реальной клинической практике не будут соблюдать так точно режим предписанной терапии. Именно поэтому, по мнению экспертов, при создании клинических рекомендаций представляется важным учитывать не только результаты крупных РКИ, но и обсервационных исследований, выполненных в условиях реальной клинической практики [13–15].

Как и РКИ, обсервационные исследования часто планируются для оценки эффективности и переносимости терапии в группах больных с определенными характеристиками, в частности у больных АГ, СД или болезнью почек [16–22]. Однако лишь в ходе выполнения небольшого числа исследований оценивалась эффективность терапии у широкого круга больных, которые

наблюдаются в реальной клинической практике. Относительно недавно было выполнено наблюдательное исследование THIN (Health Improvement Network) для оценки эффективности применения разных АГП у больных, которые наблюдались в условиях первичного звена здравоохранения Соединенного Королевства [23–25]. В ходе выполнения этого исследования было установлено, что у больных, которым назначали БРА либо в виде монотерапии, либо в сочетании с другими АГП, чаще достигался и поддерживался целевой уровень АД по сравнению с больными, у которых применялись АГП, относящиеся к другим классам [23–25].

Не меньший интерес представляют и результаты крупного ретроспективного наблюдательного исследования, которое было выполнено, чтобы оценить антигипертензивную эффективность монотерапии БРА и препаратами, относящимися к другим классам, эффективность комбинированной терапии, включавшей и не включавшей БРА, а также частоту продолжения применения такой терапии в реальной практике первичного звена здравоохранения Канады [26, 27].

Кроме того, в ходе выполнения исследования предполагалась оценка частоты развития осложнений ССЗ при применении разной тактики антигипертензивной терапии. Исследование выполнялось с использованием базы данных SWO (South Western Ontario). В него были включены данные о более чем 170 тыс. больных АГ 18 лет и старше с уровнем систолического (САД) и/или диастолического АД (ДАД) выше 140 и 90 мм рт. ст. соответственно, которые начали прием АГП в 2005 г. и продолжали его в течение 9 мес и более [27]. В исследовании не включали больных СД с уровнем АД >180/110 мм рт. ст. и вторичным характером АГ. Анализировали ежегодные результаты измерения АД. В ходе выполнения анализа сравнивали долю больных, у которых был достигнут целевой уровень АД (<140/90 мм рт. ст.) через 3, 6 и 9 мес после начала моно- или комбинированной терапии, включающей или не включающей БРА, а также выполняли дополнительный анализ для оценки такого показателя при использовании моно- или комбинированной терапии, включающей ирбесартан или другие БРА.

Помимо этого оценивали частоту продолжения приема назначенной терапии через 1, 2, 3 и 4 года наблюдения. В ходе такого анализа сравнивали частоту продолжения приема назначенной антигипертензивной монотерапии БРА, ИАПФ, ирбесартаном и лозартаном. Сравнивали также частоту продолжения терапии БРА и сочетанного приема ИАПФ и гидрохлоротиазида (ГХТЗ), ирбесартана и сочетанного приема лозартана и ГХТЗ, БРА в сочетании с диуретиком и ИАПФ в сочетании с АК.

Развитие осложнений ССЗ (первого такого осложнения, развившегося в ходе наблюдения) оценивали у каждого больного в течение 5 лет наблюдения. В ходе анализа учитывали частоту развития таких осложнений ССЗ, как инсульт, ИМ, застойная СН, заболевание периферических сосудов, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий или преходящее нарушение мозгового кровообращения. Информацию о развитии таких исходов брали из истории болезни, полученной при выписке больных из стационара. Переносимость терапии, а также частоту развития побочных эффектов не оценивали в базах данных, поскольку такая информация на учитывалась специально в ходе исследования и ее включение в анализ могло сопровождаться систематической ошибкой.

В целом 10 120 больных начали монотерапию АГП и продолжали ее в течение не менее 9 мес. К европеоидной расе относились 90% больных. Средний возраст достигал 65 лет, 41% мужчины. Средняя масса тела составляла 81,3 кг, а средний исходный уровень АД достигал 149/84 мм рт. ст. Не отмечено статистически

значимых различий между больными, которые применяли АГП разных классов, по возрасту, полу и исходному уровню АД.

После 9 мес монотерапии доля больных, у которых был достигнут целевой уровень АД в группе БРА, ИАПФ, АК,  $\beta$ -АБ и диуретиков составляла 28, 27, 26, 21 и 19% соответственно. Причем различия по этому показателю между группой БРА и другими группами достигали уровня статистической значимости только для сравнения с  $\beta$ -АБ и диуретиками ( $p=0,002$  и  $0,001$  соответственно). В ходе анализа данных о больными, которые принимали БРА, было установлено, что за счет монотерапии ирбесартаном, лозартаном, валсартаном и кандесартаном целевой уровень АД был достигнут у 38, 32, 19 и 25% больных соответственно. Причем во всех случаях различия между группой ирбесартана и другими сартанами по этому показателю были статистически значимыми ( $p=0,01$ ,  $0,001$  и  $0,001$  для сравнения между применением ирбесартана и лозартана, валсартана и кандесартана соответственно).

В целом комбинированная терапия применялась у 6160 больных и во всех случаях включала БРА или ИАПФ. В момент начала терапии не отмечалось статистически значимых различий между группами применения комбинированной терапии, основанной на приеме БРА или ИАПФ и группами применения комбинированной терапии, основанной на использовании диуретика, по исходному уровню САД и ДАД. Частота достижения целевого уровня АД в группе двухкомпонентной антигипертензивной терапии, которая включала БРА, и группе такой терапии, в которую БРА не включался, достигала 39 и 31% соответственно ( $p=0,004$ ). При анализе эффективности комбинированной терапии, содержащей ГХТЗ, было установлено более частое достижение целевого уровня АД при сочетании БРА с ГХТЗ по сравнению с сочетанным приемом ИАПФ и ГХТЗ, БРА с АК и ИАПФ с АК: частота достижения целевого уровня АД в таких случаях достигала 35, 30, 32 и 28% соответственно ( $p=0,006$ ;  $0,03$  и  $0,001$  соответственно для сравнения с сочетанным приемом БРА и ГХТЗ).

В целом 3514 больных применяли двух- или трехкомпонентную антигипертензивную терапию, которая включала БРА. В момент начала терапии группы больных, применяющих такую терапию, статистически значимо не различались по уровню САД и ДАД. При сравнении эффективности такой терапии с использованием разных БРА было установлено, что частота достижения целевого уровня АД при использовании ирбесартана, лозартана, валсартана и кандесартана составляла 48, 42, 42, и 41% соответственно ( $p=0,001$  для всех сравнений с комбинированной терапией, содержащей ирбесартан).

После 4 лет терапии частота продолжения терапии статистически значимо не различалась между группами монотерапии БРА, АК и диуретиками, но была выше при использовании ИАПФ и  $\beta$ -АБ (такая частота для применения препаратов, относящихся к указанным классам, достигала 78, 78, 79, 91 и 84% соответственно). Результаты сравнения эффектов такой терапии в зависимости от применения определенных БРА не выявили статистически значимых различий между применением ирбесартана и лозартана в виде монотерапии (75% для обоих препаратов). Частота продолжения терапии в течение 4 лет при использовании комбинированной терапии в целом была выше, чем при монотерапии. Такая частота не различалась статистически значимо для большинства сочетаний препаратов и достигала от 96% при сочетанном использовании БРА и диуретика до 82% – при сочетанном приеме ИАПФ и АК. В ходе выполнения анализа с учетом приема определенного БРА отмечалась статистически значимо более высокая частота продолжения сочетанного приема ирбесартана и ГХТЗ по сравнению с сочетанным применением

лозартана и ГХТЗ, которая достигала 96 и 73% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Частота развития осложнений ССЗ в целом оценивалась у 53 064 больных, которые принимали БРА, ИАПФ или АК в виде монотерапии или двухкомпонентной терапии. У больных, которые применяли БРА, либо в виде монотерапии, либо в составе комбинированной терапии, отмечалось статистически значимо меньшее число осложнений ССЗ по сравнению с больными, которые принимали терапию, основанную на использовании ИАПФ или АК (частота развития таких исходов достигала 4,3; 7,0 и 11,0% соответственно;  $p < 0,001$ ). Результаты анализа, выполненного с учетом приема определенных БРА, свидетельствовали о том, что доля больных с развившимися осложнениями ССЗ в группе ирбесартана, лозартана, валсартана и кандесартана достигала 3; 4,6; 5 и 5% соответственно; причем такие различия достигали уровня статистической значимости ( $p = 0,02$ ). При использовании двухкомпонентной терапии, включавшей ГХТЗ, применение в составе такой терапии ирбесартана по сравнению с лозартаном сопровождалось статистически значимо меньшей частотой развития осложнений ССЗ (7,3 и 10,5% соответственно;  $p < 0,01$ ).

Таким образом, в реальной клинической практике частота достижения целевого уровня АД у больных АГ была выше при применении БРА по сравнению с  $\beta$ -АБ или диуретиком. Кроме того, прием БРА по сравнению с ИАПФ или АК сопровождался меньшей частотой развития осложнений ССЗ.

Результаты исследования свидетельствовали не только о более высокой частоте достижения целевого уровня АД при использовании ирбесартана по сравнению с другими сартанами в виде монотерапии, но и о более высокой эффективности комбинированной терапии, если в состав такой терапии был включен ирбесартан. Данные, полученные в ходе исследования, указывают на то, что при использовании двух- и трехкомпонентной антигипертензивной терапии, включавшей ирбесартан, и в особенности при сочетании ирбесартана и ГХТЗ, частота достижения целевого уровня АД была статистически значимо выше, чем такая частота, отмеченная на фоне применения двух- или трехкомпонентной терапии, которая была основана на использовании лозартана, валсартана или кандесартана [26]. Результаты этого крупного обсервационного исследования подтверждают и данные, полученные при наблюдении в течение 2 лет за участниками исследования THIN (Health Improvement Network) [25], которые указывали на более выраженное снижение АД при использовании терапии, основанной на приеме ирбесартана, по сравнению с другими БРА, независимо от того, применялся ирбесартан в виде монотерапии или в сочетании с ГХТЗ [24].

Сходные данные были получены и в ходе выполнения исследования COSIMA (Comparative Study of Efficacy of Irbesartan/HCTZ with Valsartan/HCTZ Using Home Blood Pressure Monitoring in the Treatment of Mild-to-Moderate Hypertension) по сравнительной оценке приема ирбесартана в сочетании с ГХТЗ и валсартана в сочетании с ГХТЗ в течение 8 нед с использованием домашнего мониторинга АД у больных слабовыраженной или умеренной АГ в отсутствие достаточной ответной реакции на прием ГХТЗ по 12,5 мг/сут [28]. Результаты этого исследования свидетельствовали о статистически значимо более выраженном снижении САД и ДАД при сочетанном приеме 150 мг ирбесартана и 12,5 мг ГХТЗ по сравнению с применением 80 мг валсартана и 12,5 мг ГХТЗ: снижение САД при использовании такой терапии достигало 13 и 10,6 мм рт. ст. соответственно ( $p = 0,0094$  для сравнения между группами), а ДАД – 9,5 и 7,4 мм рт. ст. соответственно ( $p = 0,0007$  для сравнения между группами). Сходные данные были получены и в

ходе выполнения другого исследования, включавшего больных слабовыраженной или умеренной АГ [29]. Результаты этого исследования также свидетельствовали о более выраженном снижении ДАД, измеренного с помощью 24-часового АД-мониторирования, при сочетанном применении ирбесартана и ГХТЗ по сравнению с приемом лозартана в сочетании с ГХТЗ, которое достигало 10,5 и 6,1 мм рт. ст. соответственно ( $p = 0,001$  для сравнения между группами). В целом результаты таких исследований позволяют предположить о различиях в антигипертензивной эффективности БРА, а также о необоснованности экстраполяции данных, полученных для одного БРА, в частности ирбесартана, на другие препараты, относящиеся к этому классу.

## Заключение

Имеются достаточно убедительные доказательные основы применения ИАПФ и БРА у широкого круга больных с высоким риском развития осложнений ССЗ. Очевидно, что препаратами первого ряда для профилактики развития тяжелых осложнений ССЗ среди средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, были и остаются ИАПФ. Однако в качестве АГП применение БРА во многих случаях предпочтительнее. Причем не только в связи с эффективным снижением АД, но и очень хорошей переносимостью, что существенно повышает степень соблюдения предписанного режима терапии. Результаты обсервационных исследований позволяют предположить, что среди БРА применение ирбесартана в реальной клинической практике наиболее эффективно как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими средствами и сопровождается наибольшей частотой достижения целевого уровня АД, которая остается одним из главных критериев эффективности АГП.

## Литература

1. Верткин АЛ, Скотников АС. Клинико-фармакологические ниши сартанов в терапии коморбидных больных. *Клини. фармакология* 2013; 2. Available at: [www.lvrach.ru/2013/02/15435637/](http://www.lvrach.ru/2013/02/15435637/)
2. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 131–42.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1006–12.
4. Manca 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; 34: 2159–219.
5. 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 to expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overview of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410–19.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overview of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
8. Chassin MR. Is healthcare ready for Six Sigma quality? *Milbank Q* 1998; 76: 510, 565–91.
9. Manca G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitations. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1–7.
10. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A et al. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 527–30.
11. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005; 23: 1113–20.
12. Cardinal H, Monfared AA, Dorais M, Le Lorier J. A comparison is on between persistence to therapy in ALLHAT and in every day clinical practice: a generalizability issue. *Can J Cardiol* 2004; 20: 417–21.
13. Craig P, Dieppe P, Macintyre S et al. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ* 2008; 337: a1655.

14. Hamman EL. Randomized clinical trials and observational studies: guidelines for assessing respective strengths and limitations. *JACC Cardiovasc Int* 2008; 1: 211–7.
15. Ligthelm RJ, Borzi V, Gumprecht J et al. Importance of observational studies in clinical practice. *Clin Ther* 2007; 29 (Spec. No): 1284–92.
16. Bramlage P, Pittrow D, Kirch W. The effect of irbesartan in reducing cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetic patients: an observational study in 16,600 patients in primary care. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1625–31.
17. Bramlage P, Schonrock E, Odoj P. Metabolic effects of an AT<sub>1</sub>-receptor blockade combined with HCTZ in cardiocrisk patients: a non interventional study in primary care. *BMC Cardiovasc Dis* 2008; 8: 30.
18. Kintscher U, Bramlage P, Paar WD et al. Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a subanalysis of the Treatto Targetpost authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14,200 patients. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 12.
19. Mann R, Mackay F, Pearce G et al. Losartan: a study of pharmacovigilance data on 14,522 patients. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 551–7.
20. Morales-Olivas FJ, Aristegui I, Estan L et al. The KARTAN study: a postmarketing assessment of irbesartan in patients with hypertension. *Clin Ther* 2004; 26: 232–44.
21. Robles NR, Martin-Agueda B, Lopez-Munoz F, Alamo C. Effectiveness of eprosartan in diabetic hypertensive patients. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 27–31.
22. Strutz F, Bramlage P, Paar WD. Effect of three months' treatment with irbesartan on blood and pulse pressure of hypertensive type 2 diabetic patients: open, observational study in 31,793 patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1433–40.
23. Sharplin P, Beckham C, Televantou F, Chamberlain G. Early vs. late usage of angiotensin receptor blockers in the antihypertensive treatment pathway. Presented at American Society of Hypertension; May 14–17, 2008; New Orleans, LA.
24. Sharplin P, Beckham C, Televantou F, Chamberlain G. An analysis of the antihypertensive effectiveness of ARBs vs. ACE inhibitors. Presented at International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; November 8–11, 2008; Athens, Greece.
25. Sharplin P, Chamberlain G, Beckham C, Wisniacki N. Antihypertensive effect of angiotensin receptor blockers vs. other classes of antihypertensives in UK primary care. Presented at American College of Cardiology; March 29 – April 1, 2008; Chicago, IL.
26. Petrella RJ, Charki M. An analysis of the antihypertensive effectiveness of combination therapies containing ARBs versus ACE inhibitors. Presented at ISPOR 12th Annual European Congress; October 24–27, 2009; Paris, France. Poster PCV21.
27. Petrella R, Michailidis P. Retrospective analysis of real-world efficacy of angiotensin receptor blockers versus other classes of antihypertensive agents in blood pressure management. *Clin Ther* 2011; 33: 1190–203.
28. Bobrie G, Delonca J, Moulin C et al. A home blood pressure monitoring study comparing the antihypertensive efficacy two angiotensin II receptor antagonist fixed combinations. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1482–8.
29. Neutel JM, Smith D. Ambulatory blood pressure comparison of the anti-hypertensive efficacy of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide and losartan/hydrochlorothiazide in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Int Med Res* 2005; 33: 620–31.

— \* —

# К юбилею Евгения Ивановича Чазова

## On the occasion of the birthday of Evgeny I. Chazov

10 июня отмечает 85-летний юбилей Евгений Иванович Чазов – академик РАН, генеральный директор Российского кардиологического научно-производственного комплекса. Евгений Иванович – всемирно известный ученый, выдающийся специалист-кардиолог, крупный организатор здравоохранения, внесший неоценимый вклад в развитие мировой кардиологии, основоположник кардиологии в Советском Союзе и Российской Федерации.

Евгений Иванович родился в 1929 г. в Нижнем Новгороде в семье врача. В 1953 г. окончил Киевский медицинский институт и поступил в ординатуру на кафедру госпитальной терапии 1-го Медицинского института в Москве. После окончания ординатуры вся жизнь Евгения Ивановича связана с Институтом терапии АМН СССР, где он прошел путь от младшего научного сотрудника до директора института. Евгений Иванович возглавил Институт терапии АМН СССР в 1965 г. в возрасте 36 лет. Уже в 1967 г. по инициативе Евгения Ивановича Институт терапии был реорганизован в Институт кардиологии (с 1976 г. – Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова) АМН СССР. Евгений Иванович предложил и организовал строительство Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР в 1976–1982 гг., директором которого он остается и по настоящее время. В 1997 г. Центр был преобразован в Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения Российской Федерации во главе с генеральным директором Е.И.Чазовым. В этом уникальном кардиологическом центре у Евгения Ивановича получилось объединить усилия теоретиков и клиницистов, представителей самых разных специальностей, что позволило обеспечить уникальное взаимодействие экспериментальных и клинических исследований с использованием последних достижений химии, биологии, генетики, иммунологии и других наук, достигнуть грандиозных успехов в разработке новых схем лечения и уникальных лекарственных средств. Созданная под руководством Е.И.Чазова система оказания помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями была признана лучшей в мире. До сих пор система оказания кардиологической помощи в России совершенствуется на ее основе с учетом последних данных современной науки. За выдающиеся научные достижения Евгений Иванович был

трижды удостоен Государственной премии СССР, Ленинской премии, премии Совета министров СССР, государственной премии России, награжден золотой медалью имени Альберта Швейцера, премией Фонда Леона Бернара. За выдающиеся заслуги в здравоохранении и науке Евгению Ивановичу присвоено самое высокое в Советском Союзе звание Героя Социалистического Труда. Евгений Иванович награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» I и II степени, четырьмя орденами Ленина, медалями. За научные достижения в 1965 г. Евгению Ивановичу присвоено звание профессора, в 1967 г. он стал членом-корреспондентом АМН СССР, в 1971 г. – академиком РАМН (АМН СССР), в 1979 г. – академиком РАН (АН СССР).

Результаты научных работ Евгения Ивановича широко признаны на международном уровне, он является заслуженным деятелем науки Узбекистана и Киргизии. Академик Е.И.Чазов – почетный член Американской ассоциации сердца, Шведского научного медицинского общества, Международной коллегии по высшей нервной деятельности (США), Научного совета Фонда психосоматической и социальной медицины (Швейцария), Болгарской и Венгерской академий наук, Колумбийской академии медицинских наук, Мексиканской национальной академии медицины, Сербской академии наук и искусств, Польской академии медицины, Академий наук Молдавии. Он является почетным доктором Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург), Йенского университета (ФРГ), Карлова университета (Чехия), университета Куинс (Канада), Краковского университета (Польша), медицинского факультета Белградского университета (Сербия).

В 1982 г. по инициативе Евгения Ивановича и с его активным участием в Москве проведен IX Всемирный конгресс кардиологов, а в 1985 г. – 1-я Международная конференция по профилактической кардиологии.

Евгений Иванович основал кардиологическую службу Советского Союза. Под его руководством были созданы и активно развиваются институты кардиологии в Санкт-Петербурге, Томске, Саратове, Тюмени, Киеве, Тбилиси, Ереване, Баку, Фрунзе, Ташкенте. В регионах были открыты кардиологические диспансеры и диагностические центры, кардиологические отделения в больницах. Организаторские способности Евгения Ивановича были высоко оценены и востребованы на государственном



уровне. С 1987 по 1990 г. он был министром здравоохранения СССР, а в дальнейшем активно участвовал в разработке национальных программ профилактики ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Сейчас Евгений Иванович возглавляет кардиологическую службу Российской Федерации, являясь главным кардиологом Минздрава России.

Большое внимание Евгений Иванович уделяет подготовке высококвалифицированных кардиологов. Под его руководством защищены десятки кандидатских и докторских диссертаций. Его ученики работают во всех уголках России и за рубежом. Евгений Иванович – автор более 500 научных трудов, в том числе монографий, часть из которых переведена на иностранные языки и издана в странах Европы и США. Несмотря на большую занятость, Евгений Иванович находил время и для общественной работы. В 70–80-е годы XX в. Евгений Иванович вместе с коллегой из США Б.Дауном стал сопредседателем международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». За организацию этого движения академику Е.И.Чазову в 1985 г. была присуждена Нобелевская премия мира.

Евгений Иванович – активный, энергичный, жизнелюбивый человек. Он всегда смотрит вперед и видит такие перспективы в науке и практике, которые мало кому доступны. Только бесконечно талантливый и искренне увлеченный своим делом человек мог свершить столько открытий и повести за собой врачей и ученых со всего мира!

Глубокоуважаемый Евгений Иванович, искренне поздравляем Вас с юбилеем, желаем здоровья, семейного благополучия, творческих успехов и новых свершений в научной и организационной деятельности!

*Редколлегия и читатели журнала  
«Системные гипертензии»,  
Российское общество  
по артериальной гипертензии*

# Правила подготовки рукописей для авторов

*(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)*

«Системные гипертензии» – официальный научно-практический журнал Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), публикующий статьи по соответствующей теме. Журнал входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются значимые результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, письма в редакцию. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

## Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять на электронных носителях. Все страницы должны быть пронумерованы. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, заметок из практики – 5–6 страниц. Объем до 25 страниц допустим для обзоров и лекций.

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номера телефонов и факса автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и

иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

## Требования к структурированию и оформлению статей

1. Заглавие должно быть информативным (WebOfScience это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках. Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – не более 100–250 слов. Под резюме помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

4. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

4.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

4.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и

новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

4.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упомянуть только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ) за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором. Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

4.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

4.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

5. Библиография. Каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляют в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»). Пример: Plewan A, Lehmann G, Ndrepera G et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом. Журнал: Eur Heart J 1987; 8: 103–13. Книга: М.: Медиасфера, 2009; с. 34–59.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

6. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления variability данных и достоверности различий.

7. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

8. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

9. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

## **Права и обязанности сторон**

1. Направляя рукопись в редакцию журнала, автор гарантирует, что данная статья не была ранее опубликована и не направлена одновременно в другое издание.

2. Редакция оставляет за собой право в отдельных случаях для соблюдения формата журнала печатать публикации без списка литературы с возможностью получить его в издательстве по e-mail: media@con-med.com

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и править статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

4. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

5. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

6. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.

7. Рукописи, не принятые к печати, и рецензии на них авторам не возвращаются.