

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Клод Моне, 1880

Том 11 | №3 | 2014

В номере

Результаты открытой наблюдательной международной многоцентровой проспективной программы ДРАЙВ

Об обучении и самообразовании пациента как важном шаге на пути повышения приверженности лечению

Психосоматические аспекты низкой приверженности больных артериальной гипертензией медикаментозной терапии

Почему с возрастом учащается встречаемость артериальной гипертензии?

Современные возможности монотерапии артериальной гипертензии при коморбидной патологии

Общность становления в филогенезе патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии и синдрома резистентности к инсулину



Системные Гипертензии
Том №11, №3, 2014
System Hypertension
Vol. №11, №3, 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. Ostrooumova, MD, PhD (Moscow)
Юрий Александрович Карпов – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Yury A. Karpov, MD, PhD (Moscow)

Научный редактор

Юлия Валерьевна Жернакова – д-р мед. наук (Москва) /
Yulia V. Zhernakova, MD, PhD (Moscow)

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

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

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

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

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

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

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2014 г.

Научное производственно-практическое издание.

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



**объединённая
редакция**

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hmp.ru

Медицинский директор: Б.А. Филимонов

Исполнительный директор: Э.А. Батова

Научные редакторы:

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

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIAMEDICA

«МедиаМедика»

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

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

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

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева (nelly@con-med.ru)

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

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

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Общий тираж 20 тыс. экз.

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

Р.С. Карпов (Томск)

О.А. Кисляк (Москва)

М.В. Леонова (Москва)

А.Ю. Литвин (Москва)

Т.В. Мартынюк (Москва)

В.А. Невзорова (Владивосток)

Ю.П. Никитин (Новосибирск)

М.Ю. Огарков (Кемерово)

Н.Б. Перепеч (Санкт-Петербург)

Т.А. Петричко (Хабаровск)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

А.Н. Рогоза (Москва)

Г.И. Симонова (Новосибирск)

Ю.Н. Сиренко (Киев)

В.В. Скибицкий (Краснодар)

В.И. Скворцова (Москва)

С.Н. Терещенко (Москва)

А.В. Туев (Пермь)

Т.В. Тюрина (Ленинградская область)

С.А. Шальнова (Москва)

М.В. Шестакова (Москва)

С.С. Якушин (Рязань)

Содержание

КАРДИОЛОГИЯ

Результаты открытой наблюдательной международной многоцентровой проспективной программы по изучению эффективности, безопасности и переносимости первого прямого ингибитора ренина, препарата Расилез® (алискирен), у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике (ДРАЙВ) И.Е.Чазова 5

Обучение и самообразование пациента – важный шаг на пути повышения приверженности пациента лечению И.Е.Чазова, Ф.Т.Агеев, Т.В.Фофанова, Н.М.Чихладзе, М.Б.Кузнецова, М.Д.Смирнова, В.А.Острогорская, Ю.С.Герасченко 7

Психосоматические аспекты низкой приверженности больных артериальной гипертензией медикаментозной терапии Т.В.Фофанова, Ф.Т.Агеев, Е.Б.Кадушина, М.Ю.Дробизhev, М.Д.Смирнова, А.Е.Кузьмина 11

Влияние фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (препарат Престанс) на механизмы тепловой адаптации у больных артериальной гипертензией Ф.Т.Агеев, М.Д.Смирнова, Т.В.Фофанова, О.Н.Свирида, Г.В.Михайлов, Г.Г.Коновалова, В.З.Ланкин, Б.А.Ревич 16

Почему с возрастом учащается встречаемость артериальной гипертензии? О.Б.Поселюгина, Е.Б.Поселюгина, Нахед Аль-Гальбан 22

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II в лечении артериальной гипертензии у пациентов с сопутствующей патологией: фокус внимания на кандесартан. Д.И.Трухан 24

Современные возможности монотерапии артериальной гипертензии при коморбидной патологии. Г.Н.Гороховская, В.Л.Юн 29

Возможности блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартанов) у больных артериальной гипертензией. Т.Е.Морозова, Т.Б.Андрущишина, С.В.Гонтаренко 33

Сравнительная оценка зофеноприла: значимы ли для клиники особенности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента? А.А.Кириченко 39

Комбинированная терапия артериальной гипертензии: возможности на фиксированной комбинации ирбесартана с гидрохлортиазидом О.Д.Остроумова, Т.Ф.Гусева, О.В.Бондарец 43

Фармакоэпидемиологическое исследование диуретиков при лечении гипертонической болезни в амбулаторных условиях А.И.Пономарева, О.Г.Компаниец, Р.М.Линчак, М.М.Немировская, М.В.Строкань, А.Э.Бабич 48

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Филогенетическая теория патологии. Общность становления в филогенезе патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии и синдрома резистентности к инсулину. В.Н.Титов 53

КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Влияние sildenafil на клинические проявления и гемодинамические показатели у больных легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. А.В.Волков, Н.Н.Юдкина, И.А.Курмуков, Е.В.Николаева, Е.Л.Насонов 61

ОБЗОРЫ

β-Адреноблокаторы при сердечно-сосудистых заболеваниях: фокус на метопролол. Г.А.Барышникова, И.И.Степанова, Н.А.Кудрявцева 68

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл в лечении пациентов с артериальной гипертензией. А.И.Мартынов, И.В.Урлаева, Е.В.Акатова, О.П.Николин 74

Плейотропные свойства дигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов. Г.С.Аникин 81

Небиволол при лечении больных артериальной гипертензией. О.М.Михеева, И.А.Комиссаренко 83

Роль повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в развитии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией: фармакологические аспекты. С.Р.Гильяревский 88

НОВОСТИ

Азилсартана медоксомил – расширение возможностей в улучшении контроля артериального давления 95

Contents

CARDIOLOGY

The results of the open observational, international, multicenter, prospective program to assess the efficacy, safety and tolerability of the first direct renin inhibitor Rasilez® (aliskiren) in patients with arterial hypertension in 'real-life' clinical practice settings (DRIVE). I.Ye.Chazova 5

Education and self-education of the patients is an important step towards increasing patients acceptance of therapy I.Ye.Chazova, F.T.Ageev, T.V.Fofanova, N.M.Chikhladze, M.B.Kuznetsova, M.D.Smirnova, V.A.Ostrogorskaya, Yu.S.Geraschenko 7

Psychosomatic aspects of low adherence to antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension T.V.Fofanova, F.T.Ageev, E.B.Kadushina, M.Yu.Drobizhev, M.D.Smirnova, A.E.Kuzmina 11

The impact of fixed combination of amlodipine and perindopril (drug Prestance) on the mechanisms of heat adaptation in patients with arterial hypertension F.T.Ageev, M.D.Smirnova, T.V.Fofanova, O.N.Svirida, G.V.Mikhailov, G.G.Konvalova, V.Z.Lankin, B.A.Revich 16

Why occurrence of arterial hypertension with age becomes frequent? O.B.Poseliugina, E.B.Poseliugina N.Al-Galban 22

Angiotensin II receptor blockers in the treatment of arterial hypertension in patients with concomitant pathology: focus on candesartan. D.I.Trukhan 24

Modern opportunities of monotherapy in patients with arterial hypertension associated with comorbid disorders. G.N.Gorokhovskaya, V.L.Yun 29

Possibilities ARB II (sartans) in hypertensive patients. T.E.Morozova, T.B.Andrushchishina, S.V.Gontarenko 33

Comparative evaluation of zofenopril. Are the characteristics of angiotensin I converting enzyme inhibitors important for the practice? A.A.Kirichenko 39

The combination therapy in arterial hypertension: opportunities of the fixed combination of irbesartan and hydrochlorothiazide O.D.Ostromova, T.F.Guseva, O.V.Bondarets 43

Pharmacoepidemiological study of recommendations of diuretics for the treatment of hypertension in the outpatient setting A.I.Ponomareva, O.G.Kompaniets, R.M.Linchak, M.M.Nemirovskaya, M.V.Strokan, A.E.Babich 48

METABOLIC DISTURBANCES

Phylogenetic theory of pathology. Common phylogenetic features in the pathogenesis of essential arterial hypertension and insulin resistance syndrome. V.N.Titov 53

CARDIOPULMONOLOGY

Effect of sildenafil on clinical evidence and hemodynamic parameters in patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic rheumatic diseases A.V.Volkov, N.N.Udkina, I.A.Kurmukov, Ye.V.Nikolaeva, Ye.L.Nasonov 61

REVIEWS

Beta-adrenergic blocking agent in cardiovascular disease: focus on metoprolol. G.A.Baryshnikov, I.I.Stepanova, N.A.Kudryavtseva 68

Perindopril is angiotensin-converting enzyme inhibitor in treatment patients with arterial hypertension. A.I.Martynov, I.V.Urlaeva, Ye.V.Akatova, O.P.Nikolin 74

Pleiotropic features of dihydropyridine calcium channel antagonists. G.S.Anikin 81

Nebivolol for treatment patients with arterial hypertension. O.M.Mikheeva, I.A.Komisarenko 83

The role of the vegetative part of sympathetic nervous system in development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension: pharmacological aspects S.R.Gilyarevsky 88

NEWS

Azilsartan medoxomil – broaden options to improve blood pressure control 95

Результаты открытой наблюдательной международной многоцентровой проспективной программы по изучению эффективности, безопасности и переносимости первого прямого ингибитора ренина, препарата Расилез® (алискирен), у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике (ДРАЙВ)

И.Е. Чазова

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

Резюме

Расилез® (алискирен) – первый препарат из класса прямых ингибиторов ренина для лечения артериальной гипертензии. Первичной целью программы ДРАЙВ [открытая наблюдательная международная многоцентровая проспективная программа по изучению эффективности, безопасности и переносимости первого прямого ингибитора ренина, препарата Расилез® (алискирен) у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике] явился сбор информации об эффективности, безопасности и переносимости Расилеза (алискирена) в монотерапии и в комбинации с другими препаратами в условиях реальной клинической практики в течение 6 мес терапии. Вторичными целями были оценки приверженности пациентов и дополнительных факторов, определяющих исход лечения препаратом Расилез®. Программа проводилась с октября 2009 г. по июль 2011 г. в 17 городах России.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, прямые ингибиторы ренина, алискирен.

The results of the open observational, international, multicenter, prospective program to assess the efficacy, safety and tolerability of the first direct renin inhibitor Rasilez® (aliskiren) in patients with arterial hypertension in 'real-life' clinical practice settings (DRIVE)

IYe.Chazova

Summary

Rasilez® (aliskiren) is the first drug from direct renin inhibitors class (DRI), which is used to treat arterial hypertension. The first aim of the DRIVE program (Open observational, international, multicenter, prospective study to assess the efficacy, safety and tolerability of the first direct renin inhibitor Rasilez® (aliskiren) in patients with arterial hypertension in a real life setting) is to collect information about the efficacy, safety and tolerability of Rasilez (aliskiren) in monotherapy or in combination with other drugs in a real life setting for 6 months of therapy. Secondary aims were to analyze the patient acceptance of therapy and additional factors determining the outcome of Rasilez treatment. The program had been holding out from October 2009 until July 2011 in 17 cities of Russia.

Key words: arterial hypertension, renin inhibitors class, aliskiren.

Сведения об авторах

Чазова Ирина Евгеньевна – проф., чл.-кор. РАМН, рук. отд. системных гипертензий, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК, президент РМОАГ

Материалы и методы

В наблюдательную программу в условиях обычной клинической практики были включены 3886 пациентов (мужчины и женщины старше 18 лет) с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), которым Расилез® 150 или 300 мг был назначен по медицинским показаниям в соответствии с инструкцией по применению. Из них 777 (20,5%) пациентов страдали сахарным диабетом (СД). Средний возраст пациентов составлял 54±10,8 года. По крайней мере один фактор риска имели 97,6% пациентов. Избыток массы тела отмечался у 40,7%, ожирение – у 46,6% пациентов. В качестве монотерапии алискирен получали 1644 пациента и 2192 пациента – в составе комбинированной терапии с одним, двумя или более антигипертензивными препаратами. Расилез® мог применяться в комбинации с диуретиками, β-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА). Основными причинами назначения Расилеза явились низкая приверженность предшествующей терапии (47,2%), непереносимость предшествующей терапии (44,2%) и неудовлетворительный контроль артериального давления (АД) на предшествующей терапии (95,9%). Эффективность определялась в соответствии с целями терапии, выраженными достижением целевых цифр АД согласно критериям Всемирной организации здравоохранения: диастолическое АД (ДАД) < 90 мм рт. ст. и систолическое АД (САД) < 140 мм рт. ст. для пациентов, не страдающих СД, или ДАД < 80 мм рт. ст. и САД < 130 мм рт. ст. для пациентов с СД.

Результаты

Наблюдательную программу полностью закончили 95,0% пациентов. Исходное САД составило 164,9±17,1 мм рт. ст. и

снизилось в течение исследования до 129,5±9,6 мм рт. ст., ДАД снизилось с 98,6±9,8 до 80,1±6,4 мм рт. ст. Среднее снижение САД и ДАД в целом составило 35,2±16,0 и 18,4±10,0 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,01$). При этом в группе пациентов с СД среднее снижение САД и ДАД составило 35,8±16,7 и 18,9±10,3 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,01$).

Контроль АД был достигнут в целом у 67,3%: в группе монотерапии алискиреном – 78,6% пациентов, в группе комбинированной терапии с одним препаратом – 66,6%, в группе комбинированной терапии с двумя или более препаратами – 49,2%. При этом контроль АД у пациентов без сопутствующего СД (менее 140/90 мм рт. ст.) составил 79,1% (в группе монотерапии алискиреном – 87,5%) и 20,3% (менее 130/80 мм рт. ст.) у пациентов с СД (в группе монотерапии – 28,3%).

Лабораторные показатели в группах лечения не отличались.

В течение исследования наблюдалось два серьезных нежелательных явления (сердечная недостаточность и аллергический отек) в группе комбинированной терапии. Только 6 (0,2%) пациентов прекратили участие в программе в связи с нежелательными явлениями, из них 5 были из группы комбинированной терапии. Частота нежелательных явлений составила 0,3%, повышение креатинина было отмечено у 1 пациента в группе комбинированной терапии (менее 0,1%).

Более 90% врачей оценивали эффективность и переносимость алискирена как хорошие и очень хорошие. Полная приверженность лечению (отсутствие пропусков приема препарата) отмечалась у 81,4% пациентов.

Выводы

В наблюдательной программе ДРАЙВ применение алискирена в виде монотерапии или в составе комбини-

рованной терапии приводило к достоверному снижению АД, при этом не наблюдалось различий в снижении АД у пациентов с наличием или отсутствием СД. У большинства пациентов переносимость алискирена была хорошей, а приверженность терапии – высокой. Частота побочных эффектов в программе не превысила отмеченную в предшествующих исследованиях.

Приложение 1. Список регионов и врачей, участвующих в исследовании DRIVE

Екатеринбург: Бражкина О.А., Герент Г.Я., Гричук Е.А., Дерябина Н.Г., Ильина Е.Н., Кичигин Л.В., Кожевникова Л.Э., Кузнецов Д.П., Ларцева В.А., Лопаткина Т.И., Мартемьянова Е.Г., Мильцева Е.С., Мусаева Т.М., Найдич А.М., Николин Д.Ю., Петрова И.В., Силкина Н.Н., Фарберов В.Н., Цветков А.И.

Ахмерова Р.И., Ванькова Е.И., Гайфуллина Р.Ф., Ганеева К.И., Гимадеева Р.И., Горнаева Л.И., Закирова В.Б., Игнарина О.С., Ким З.Ф., Малишевский С.Г., Маянская С.Д., Музалевский И.И., Надеева Р.А., Подольская А.А., Посашкова Е.И., Фролова Э.Б., Щербакова А.Г., Якупова С.П.

Краснодар: Авакимян З.А., Арустамян Г.С., Бабичева О.В., Болдин В.Б., Бугаец Л.Г., Ермошина Л.Г., Иванчура Г.С., Ивочкина М.И., Кожанова И.Н., Колодина М.В., Компаниец О.Г., Корыткина С.Д., Нежелский С.А., Пискунова Е.Г., Трегубов В.Г., Филиппова М.И., Черныш В.Н., Шухардина Е.Л., Щербак М.Ф., Юрина Н.В.

Москва и Московская область: Адамян М.М., Азенова И.А., Ангелина М.А., Андреева Е.В., Андриевская Е.М., Антипова А.Д., Антонова М.А., Артамонова Ю.В., Артамошина Н.Е., Арутюнова А.Б., Балакина И.Н., Безлюдова Е.А., Белавина С.В., Белых П.М., Бердник К.В., Беспалько И.А., Богомолова С.В., Болотова С.О., Бранько В.В., Бургалова М.Б., Бутияева О.В., Валовьева С.Ю., Ваничкина О.Г., Васильченко И.И., Веселова С.И., Горбачева Е.В., Гостева Н.А., Губенко А.А., Давыдова Н.П., Данилова Н.В., Джжа О.О., Дикарева Т.В., Донова И.А., Дробышева А.Э., Дубровина Е.В., Дьячкова Н.В., Евтюхина Н.В., Евфарестова Е.М., Ермоченко Т.Н., Ефимова Н.В., Жабина Л.И., Журавлева Г.И., Знобищева В.Н., Зорина Е.Н., Зубкова В.В., Игнатова З.В., Игнатьева О.А., Иткин Д.А., Калединская Т.Ю., Карданова О.Д., Кибрин А.С., Кодзоев З.М., Колбаева И.М., Комиссаренко И.А., Кондратьева Н.В., Коржавина А.А., Кудинова С.П., Кулинич Г.В., Лазарев А.В., Либов И.А., Лобанкова Л.А., Лысенко М.Н., Лысенкова В.В., Мартынова Е.В., Медведев Б.Н., Меркулова И.В., Митрохина Т.В., Михайлова Р.Ю., Молчанова И.В., Монин П.В., Мосалова Н.Ю., Мохначева Е.В., Мулюшкина Г.В., Мурашова О.Ю., Муссаева З.М., Наврузова З.М., Надюшина С.М., Ни Л.И., Никитина М.Е., Николаев И.Ф., Новичихина И.А., Новоженева Е.В., Ночевкин Е.В., Островская И.В., Пахомова Н.И., Петров Э.М., Пивоварова Н.Г., Подгородецкая Н.В., Попова И.Е., Прохорович Е.А., Путимцева С.Н., Пятова О.Б., Ровда В.А., Розбицкая И.И., Романова А.С., Романова Е.Е., Ростовцева Э.В., Руда И.В., Рудина Л.И., Русина Т.Ю., Рыжов С.А., Сабитова О.В., Савельева Е.В., Садчикова А.Н., Семочкина О.А., Силантьева Л.Б., Сладкова Т.А., Смирнова Ю.Ю., Соколова Н.А., Соломко Л.М., Спивак Е.Ю., Сурнина М.С., Тимофеева М.И., Титова Т.Ю., Тугова Ю.Е., Федина Т.В., Федотова Е.Ф., Фитилева Е.Б., Харебова Ж.Л., Царегородцева Е.В., Целых Е.А., Цветкова Л.А., Чернакова В.А., Черных С.В., Чиркин В.И., Чирков С.Г., Чирковская А.А., Чугунова И.В., Шаламова О.А., Шаповалова Н.Ю., Шатунова И.М., Шашкова Т.В., Шведюк В.М., Шелегедо Е.Ю., Шестакова Т.П., Шишлячева О.В., Шкловская И.И., Шульцешов Р.Д., Юрлакова Л.В., Юсипова А.С., Яковенко Е.И., Яковлева Н.М., Янарова Е.М.

Нижний Новгород и Нижегородская область: Валикулова Ф.Ю., Вилкова О.Е., Волгунова Н.А., Калякина С.И., Котин Д.Б., Куварина Г.С., Лазарев А.В., Лариошкина Н.А., Леонидова А.З., Мазалов К.В., Мищенко Н.Г., Некрасов А.А., Ротшелд М.А., Староверова Т.А., Суворов А.В., Федорова М.В., Юрьева С.В.

Новосибирск: Адарченко Н.Н., Антонова Е.В., Вейнберг Н.А., Карлушина Е.Е., Коваленко Н.П., Космачев А.А., Лебедева Л.В., Мануйлова А.А., Меркитанова С.Н., Острожко Н.А., Фишер К.Э.

Пенза: Куратникова Е.Н., Чаадаева М.И.

Пермь: Бизяева Н.Н., Владимирский В.Е., Глебова С.А., Гостева Е.П., Двинянинова Т.С., Жижилев Е.В., Ильиных Е.А., Спасенков Г.Н., Суслонова Е.В., Чугаев А.И., Шмидт А.И.

Ростов-на-Дону и Ростовская область: Алексеева Т.В., Выставкина Е.С., Гранкина Н.Е., Губернаторов А.Н., Долтмуриева Н.С., Заплавная Н.А., Зубкова А.А., Зубовская Л.Е., Карташева Н.В., Мегерян С.Д., Моргун Н.К., Плескачев А.С., Стадников А.А., Сычева Н.Н., Тренева Г.О., Фоменко Л.Л., Черкес Н.К., Шелудько Ю.Н., Эм И.Т.

Самара и Самарская область: Амирова И.В., Андреева С.И., Галиахметова О.В., Галушков С.В., Давыдов Д.Д., Еремеева О.А., Ильина Е.В., Калинин А.Н., Косицина Г.В., Краснослободская О.В., Маклакова М.П., Монеткина Л.В., Морковских Н.В., Подобедова Т.И., Поляева Л.В., Росин Д.Э., Савельева Г.Г., Соснова Ю.Г.

Санкт-Петербург: Аверьянова И.А., Алейникова Л.М., Арабаджи Н.И., Ахуткина О.А., Бугров В.В., Варнакова Л.Н., Васильева Н.М., Васильева О.В., Верховская В.А., Ефимова А.К., Жаворонкова Н.В., Зайка Н.И., Зайцева А.Д., Залеская Е.Г., Захарова Ю.В., Зотов Д.Д., Каливо О.Л., Кобелева Е.В., Ковалев А.А., Кузьмина В.А., Кутепова Т.Н., Лапичева Ю.А., Лукина Е.Ю., Майорова И.В., Михайловская Е.Н., Немьшев И.М., Омельчук Н.Н., Павлова Н.М., Платонова И.А., Попова З.В., Попова Ю.Р., Росолько Л.И., Рудиченко А.Н., Свешников Ю.Г., Селезнева С.М., Сердюк И.Ю., Синотова Т.Н., Скорохватова Е.Н., Сомова В.М., Степанов Б.П., Стрежова Л.Д., Стряпунин А.Н., Тихонов Ю.И., Томчук О.А., Тхоржевская Л.Е., Федотова Н.А., Шанина Л.Е., Шапкин С.В., Шнягина И.С., Шульпина Т.А.

Саратов: Белоногова Т.П., Белоусова С.В., Беляева Н.А., Винокурова С.И., Гордеева Е.Н., Довгалевский Я.П., Донина Л.И., Жирнова Н.Н., Киселев А.Р., Куныяская Ю.Е., Лансберг М.С., Лесина О.В., Липчанская Т.П., Михайлова Ю.А., Осипов Д.А., Семенова И.П., Сенчихин В.Н., Тронин И.Н., Ястребова М.Б.

Ставрополь и Ставропольский край: Байкулова М.Х., Боева О.В., Глушченко Н.П., Гольяпин Д.Б., Калмыкова М.А., Крыжановская Н.В., Кузьминова К.И., Лапковская Н.А., Маськова Н.А., Новикова М.В., Осипова В.А., Палехова О.Ю., Пашинцева И.Е., Подболотова А.В., Романенко В.В., Руквишников И.А., Семенова Ф.С., Синюкова А.С., Стрельцова О.В., Суханова Т.К., Шимоненко С.Э., Штец А.В., Яковлева Н.В.

Тюмень: Бахматова Ю.А., Бондаренко Т.С., Буракова В.А., Велижанина Е.С., Велижанина И.А., Вершинина А.М., Галева Н.А., Гибельгаус М.А., Григоренко И.И., Гришкевич А.И., Дубова Т.В., Дубровская Э.Н., Енина Т.Н., Жержова А.Ю., Загородных Е.Ю., Латышев Д.А., Мирхайдарова Л.А., Мухер А.А., Невидимова О.В., Петелина Т.И., Полковникова Т.Г., Рудаков А.А., Савельева Н.Ю., Смазнова О.В., Сторожок М.А., Такканд А.Г., Ташкеева Ю.В., Хисматуллина А.Р., Храмова Е.Р., Шуркевич Н.П., Юферова О.В.

Ульяновск: Андреева О.А., Мовчан Е.В., Попова А.В., Федякина Л.Ф.

Челябинск: Андриянов М.Т., Атамангова Т.Ю., Волкова Э.Г., Запольских Л.Г., Карандасова Т.М., Макарова С.В., Мингазова О.С., Миронов В.А., Петрушенкова Т.А., Шелахаева Т.Н., Яшина Л.М.

Ярославль: Бизменова А.А., Бушуева Е.В., Виноградова Н.С., Евтеева Е.П., Емельянова Е.Б., Костюченко Д.А., Круглова И.В., Лазурина И.Е., Лейнова Е.В., Новиков М.С., Озерова А.В., Смирнова Е.Ю., Староверов И.Н., Филиппова О.В., Яновская М.Е.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. Статья включает результаты клинико-экономического исследования, проведенного при поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия). ООО «Новартис Фарма» несет ответственность за содержание статьи и его соответствие результатам исследования.

ID code: 242524/Ras/A5/04.14/5000

Обучение и самообразование пациента – важный шаг на пути повышения приверженности пациента лечению

И.Е.Чазова, Ф.Т.Агеев, Т.В.Фофанова, Н.М.Чихладзе, М.Б.Кузнецова, М.Д.Смирнова, В.А.Острогорская, Ю.С.Герасченко
Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

Резюме

Контроль уровня артериального давления (АД), а также длительный прием антигипертензивных препаратов являются актуальными и ключевыми моментами в амбулаторном ведении и лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В данной работе анализируются краткосрочные и долгосрочные результаты проведения обучения пациентов с АГ в школе пациента, а также эффективность обучения в отношении приверженности терапии у данной категории больных.

Цель – оценка эффективности получения знаний больными АГ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) в школе пациента в сравнении с контрольной группой и оценка степени приверженности и качества жизни у пациентов указанных групп в процессе наблюдения.

Материал и методы. В НДО ФГБУ РКНПК проведено 13 циклов занятий (курс занятий – 6 нед, по 1 разу в неделю). Тематика занятий и их продолжительность (90 мин), а также число пациентов, обучающихся в группах (8–10 человек), соответствовали нормам, утвержденным Минздравом России. Обучены 128 пациентов с АГ (из них 66 больных АГ без ГЛЖ и 27 пациентов с ГЛЖ). Группу контроля составили 65 пациентов с АГ, которые отказались от предложения посетить школу по разным причинам (41 пациент без ГЛЖ и 24 – с ГЛЖ). Группы прошедших и не прошедших обучение пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ, индексу массы тела, уровню систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). Инструментальные и лабораторные исследования (общеклиническое обследование, электрокардиография, биохимический анализ крови) проводились исходно, после окончания цикла обучения и через 24 мес амбулаторного лечения.

Результаты. Пациенты, прошедшие обучение в школе, показали достоверное снижение уровня АД. По окончании занятий в школе САД составило $139,3 \pm 7,4$, ДАД – $86,2 \pm 5,4$ мм рт. ст. ($p=0,0001$). Пациенты контрольной группы также показали достоверное снижение АД на завершающем визите, однако степень его снижения в этой группе была достоверно ниже. Целевое АД было достигнуто у 79% пациентов 1-й группы и у 54% пациентов 2-й группы ($p=0,003$). Динамика качества жизни, оцененная по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), достоверно больше изменилась в группе пациентов, посещавших школу ($p=0,001$).

Приверженность терапии у пациентов, посетивших школу, достоверно выросла, в то время как у пациентов 2-й группы достоверных изменений в приверженности терапии не наблюдалось. Анкетирование и осмотр пациентов, проводимые через 1 год, показали, что в группе прошедших цикл обучения через 1 год показатели АД остаются достоверно ниже исходных (САД $142,3 \pm 5,7$ и ДАД $88,5 \pm 4,3$ мм рт. ст.; $p<0,05$). Качество жизни и приверженность терапии согласно опроснику Мориски–Грина (МГ) в данной группе не имели достоверной отрицательной динамики и оставались на достаточно высоком уровне (ВАШ $75,7 \pm 3,2\%$ – достоверно, МГ $3,1 \pm 0,9$; $p=0,05$). У пациентов контрольной группы были отмечены прирост показателей АД (САД $154,7 \pm 8,2$ и ДАД $90,5 \pm 4,3$ мм рт. ст.) и ухудшение качества жизни (ВАШ $62,3 \pm 4,9\%$; $p=0,03$). Приверженность терапии оставалась на исходно низком уровне (МГ $1,9 \pm 0,2$ балла).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности проведения обучения в школе пациента среди больных АГ, в том числе и с ГЛЖ.

Ключевые слова: школа пациента с АГ, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, обучение пациентов, приверженность терапии, длительное амбулаторное наблюдение.

Education and self-education of the patients is an important step towards increasing patients acceptance of therapy

I.Ye.Chazova, F.T.Ageev, T.V.Fofanova, N.M.Chikbladze, M.B.Kuznetsova, M.D.Smirnova, V.A.Ostrogorskaya, Yu.S.Geraschenko

Summary

The blood pressure level control and the long-term administration of anti-hypertensive agents are of high priority and play key role in treatment of patients with hypertension in the outpatient setting. This paper analyzes the short-term and long-term results of the education of patients with AH in a patient's School, and the effectiveness of the education concerning acceptance of therapy among these category of patients.

Aim. To analyze received knowledge of the patients with arterial hypertension associated with LVH at patient's School compared to the control group and the study of the degree of patients acceptance of therapy and quality of life of both group of patients during the study.

Material and methods. We underwent 13 cycles of education (course of education lessons with duration of 6 weeks, lessons 1 time per week). Topics and the duration of lessons (90 minutes), as well as the number of patients enrolled in the groups (8–10 people), corresponding to norms approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. We educated 128 patients with AH (there were 66 patients with AH with out association with LVH and 27 patients, associated with LVH). The control group consisted of 65 patients with AH who had refused to attend patient's School for various reasons (41 patients without association with LVH and 24-associated with LVH).

The Groups of patients educated/failed the education were matched by sex, age, duration of AH, BMI, levels of SBP and DBP. Instrumental and laboratory studies (general clinical examination, ECG, biochemical analysis of blood) were undertaken before the treatment, at the end of the education cycle and in 24-months of outpatient treatment.

Results. Patients who had been educated at the patient's School showed the statistically significant reduction of the BP level. In the end of School the systolic BP was $139,3 \pm 7,4$ mm Hg and the diastolic BP – $86,2 \pm 5,4$ mm Hg ($p=0,0001$). Patients in the control group also showed statistically significant reduction of BP during last visit, however, the degree of BP reduction in this group was statistically significant lower. The target BP was observed in 79% in the first group of patients and 54% in the second group of patients ($p=0,003$). Dynamics of the quality of life, estimated by the visual analog scale (VAS) was statistically significant higher in the group of patients, attending School ($p=0,001$). Acceptance of therapy among patients who had been visiting the School, significantly increased, but the statistically significant changes in acceptance of therapy in the second group of patients were not observed. Questioning and examination of the patients one year later, showed that in the group of patients who had received one cycle of education in the School, the BP level remained statistically significant below the basal value (SBP $142,3 \pm 5,7$ and DBP $88,5 \pm 4,3$ mm Hg, $p<0,05$). Quality of life and acceptance of therapy in this group did not have statistically significant negative dynamics and remained at a high level (VAS: $75,7 \pm 3,2\%$ ($3,1 \pm 0,9$ points) ($p=0,05$)). Patients in the control group noticed growth of BP level (SBP $154,7 \pm 8,2$ mm Hg and DBP $90,5 \pm 4,3$ mm Hg) and impairment of quality of life (VAS $62,3 \pm 4,9\%$ $p=0,03$). Morisky–Green test showed an initially low level ($1,9 \pm 0,2$ points).

Conclusion. The results show the high efficacy of the patient education at School among patients with AH, including the patients with AH and LVH.

Key words: AH patient School, arterial hypertension, cardiovascular diseases, patient education, acceptance of therapy, long-lasting outpatient observation.

Сведения об авторах

Чазова Ирина Евгеньевна – проф., чл.-кор. РАМН, рук. отд. системных гипертензий, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: it34@cardiolog.ru

Агеев Фашль Таипович – д-р мед. наук, проф., рук. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: ageev@cardiolog.ru

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

Чихладзе Новелла Михайловна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: novella.cardio@mail.ru

Кузнецова Марина Борисовна – врач-кардиолог высшей категории НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: mbkuznetsova@yandex.ru

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

Острогорская Вера Анатольевна – канд. мед. наук, врач функц. диагностики НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: kaptov.vera@gmail.com

Герасченко Юлия Световна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Герасченко Юлия Световна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Многочисленные опросы, проводимые среди больных артериальной гипертензией (АГ), демонстрируют недостаточное знание (или незнание) пациентами целевых уровней артериального давления (АД), плохое владение навыками самоконтроля АД, непонимание опасности повышенного АД, а также необходимости постоянной медикаментозной терапии [1–3]. Один из возможных путей решения этой проблемы заключается в обучении пациента и формировании мотивации для самообразования. Кроме того, формирование навыков регулярного лечения и контроля за своим состоянием может оказывать влияние на приверженность терапии. Реальную помощь в обучении пациента оказывают школы здоровья, в которых получают знания пациенты не только с АГ, но и с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом (СД), остеопорозом и другими патологиями.

Цель организации школ – оптимизация, совершенствование и повышение охвата, доступности и качества медицинской профилактической помощи населению, в частности пациентам с АГ. Школа здоровья для пациентов с АГ включена в отраслевой классификатор «Сложные и комплексные медицинские услуги» (СКМУ) 91500.09.0002–2001 (Приказ Минздрава России от 16.07.2001 №268 «Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации»). В соответствии с этим классификатором школа здоровья для пациентов с АГ имеет шифр 04.015.01: 04 – медицинские услуги по профилактике; 015 – кардиология; 01 – вид услуги («школа») [4].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности получения знаний пациентами с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) в школе пациента в сравнении с контрольной группой, а также степени приверженности и качества жизни у пациентов двух групп в процессе наблюдения.

В НДО ФГБУ РКНПК проведено 13 циклов занятий (курс занятий – 6 нед, по 1 разу в неделю). Тематика занятий и их продолжительность (90 мин), а также число пациентов, обучающихся в группах (8–10 человек), соответствовали нормам, утвержденным Минздравом России.

Обучены 128 пациентов с АГ (из них 66 больных АГ без ГЛЖ и 27 пациентов с ГЛЖ). Группу контроля составили 65 пациентов с АГ, которые отказались от предложения посещать школу по разным причинам (41 пациент без ГЛЖ и 24 – с наличием ГЛЖ).

Группы прошедших и не прошедших обучение пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ, индексу массы тела (ИМТ), уровню САД и ДАД (табл. 1). Практически у всех больных ИМТ превышал 25 г/м². Наследственная отягощенность отмечена в подавляющем большинстве случаев во всех группах. Длительность АГ в среднем превышала 10 лет во всех группах.

У части больных гипертензия была осложнена ГЛЖ и избыточной массой тела. Кроме того, у большинства пациентов присутствовало еще несколько факторов риска (гиперхолестеринемия, курение, наследственная отягощенность).

Несмотря на то, что все больные ранее получали антигипертензивную терапию, последняя была недостаточно эффективной, так как целевой уровень АД у них не был достигнут. Вероятно, это связано с низкой приверженностью пациентов лечению. Приверженность пациентов терапии была достаточно низкой в двух группах, что реально отражает ситуацию в амбулаторной практике. У всех пациентов образовательный уровень был достаточно низким (табл. 2).

Таким образом, необходимость проведения занятий в школе АГ диктовалась целым комплексом причин: исходно низким образовательным уровнем пациентов с АГ, неадекватно контролируемым уровнем АД, а также низкой приверженностью пациентов лечению.

Результаты и обсуждение

Пациенты, прошедшие обучение в школе, показали достоверное снижение уровня АД, как САД, так и ДАД. В конце наблюдения САД составляло 139,3±7,4 мм рт. ст., ДАД – 86,2±5,4 мм рт. ст. ($p=0,0001$). Пациенты 2-й группы также показали достоверное снижение АД на завершающем визите, однако степень снижения АД в 1-й группе была достоверно выше, чем во 2-й (см. рисунок). Целевое АД было достигнуто у 79% пациентов 1-й группы и у 54% у пациентов 2-й группы ($p=0,003$).

Динамика качества жизни, оцененная по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), достоверно больше изменилась в группе пациентов, посещавших школу ($p=0,001$). Приверженность терапии у пациентов, посетивших школу, достоверно выросла, в то время как у пациентов 2-й группы достоверных изменений в приверженности терапии не наблюдалось (табл. 3).

Таблица 1. Характеристика пациентов, занимавшихся (1-я группа) и не занимавшихся (2-я группа) в школе АГ

Показатели	1-я группа (n=128)	2-я группа (n=65)	p
Возраст, лет	60,3±8,0	59,7±8,4	нд
Мужчин, n (%)	33 (26)	18 (28)	нд
Курящих, %			
Длительность АГ, годы	13,4±3,8	14,5±3,1	нд
Семейный анамнез ССЗ, %	75	70	нд
ИМТ г/м ²	29,8±4,7	30,3±2,9	нд
САД, мм рт. ст.	162,7±12,4	160,5±11,3	нд
ДАД, мм рт. ст.	90,9±9,7	90,1±7,8	нд
Сопутствующие заболевания:			
ИБС, %	19	15	нд
СД, %	10	8	нд
ВАШ, %	62,5±3,2	59,8±4,7	нд
МГ, баллы	1,8±0,9	1,9±0,8	нд

Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, нд – недостоверно, МГ – опросник Мориски–Грина.

Таблица 2. Уровень исходных знаний у пациентов, согласившихся и не согласившихся пройти обучение в школе АГ

Уровень исходных знаний и бытовые привычки	1-я группа, %	2-я группа, %	p
Знание о факторах риска (не имеют)	78	76	нд
Знание о целевом уровне АД (не имеют)	25	26	нд
Знание о нормальном уровне холестерина (не имеют)	37	40	нд
Не придерживаются нормы потребления жидкости	45	42	нд
Не ограничивают потребление соли	9	10	нд
Не ограничивают потребление животных жиров	10	11	нд

Проводился отдельный анализ групп пациентов с АГ и ГЛЖ, посещавших (группа 1А, n=27) и не посещавших школу АГ (группа 1Б, n=21). Эти группы были сопоставимы по исходным параметрам (табл. 4).

В конце наблюдения отмечено достоверное снижение АД, однако степень снижения САД и ДАД была более выражена у больных, посещавших школу (табл. 5). Доля больных, достигших нормализации АД по классификации ВОЗ–ОАГ (менее 140/90 мм рт. ст.), составила в группе посещавших школу 66,7%, в группе не посещавших школу – лишь 29%.

Динамика качества жизни и приверженности терапии также была достоверно значимой в группе пациентов, посещавших школу.

Результативностью занятий в школе можно считать не только углубление знаний пациентов о течении и факторах риска АГ. Пациенты, прошедшие обучение, овладели навыками самоконтроля за течением АГ. Кроме того, большинство из них отметили, что занятия в школе оказывают им большую психологическую поддержку. Организацию и работу школы как «отличную» оценили 85% пациентов, как «хорошую» – 15%.

Анкетирование и осмотр пациентов, проводимые через 1 год, показали, что в группе больных, прошедших цикл обучения в школе, через 1 год показатели АД остаются достоверно ниже исходных (САД 142,3±5,7 и ДАД 88,5±4,3 мм рт. ст.; $p<0,05$). Качество жизни и приверженность терапии в данной группе не имели достоверной отрицательной динамики и оставались на достаточно высоком уровне (ВАШ 75,7±3,2% – нд, МГ 3,1±0,9; $p=0,05$). У пациентов контрольной группы отмечены прирост показателей АД (САД 154,7±8,2 и ДАД 90,5±4,3 мм рт. ст.) и ухудшение качества жизни (ВАШ 62,3±4,9%; $p=0,03$). Приверженность терапии оставалась на исходно низком уровне (МГ 1,9±0,2 балла).

Анализируя полученные результаты, можно констатировать высокую эффективность работы школы, что проявлялось не только в достоверном снижении АД и большого числа больных, достигших целевого уровня АД, но и в удержании на достигнутых цифрах АД через 1 год после проведения школы. Данные показатели можно объяснить сохраняющейся высокой приверженностью терапии (табл. 6). После посещения цикла занятий в школе пациент начинает активно участвовать в своем лечении, осознанно принимает назначенную терапию, проводит контроль (и делает это правильно) своего АД, применяет навыки купирования гипертонических кризов, получен-

Динамика показателей АД у пациентов исследуемых групп.

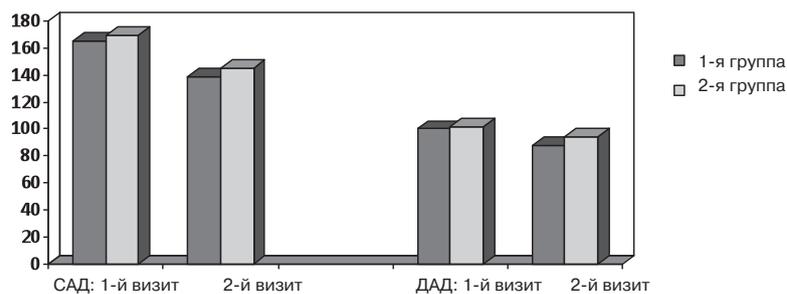


Таблица 3. Приверженность и качество жизни у пациентов изучаемых групп

Показатели	1-я группа		p	2-я группа		p
	1-й визит	2-й визит		1-й визит	2-й визит	
ВАШ, %	62,5±3,2	80,1±2,8	0,0001	59,8±4,7	68,7±3,4	0,04
МГ, баллы	1,8±0,9	3,9±0,1	0,0002	1,9±0,8	2,0±0,3	нд

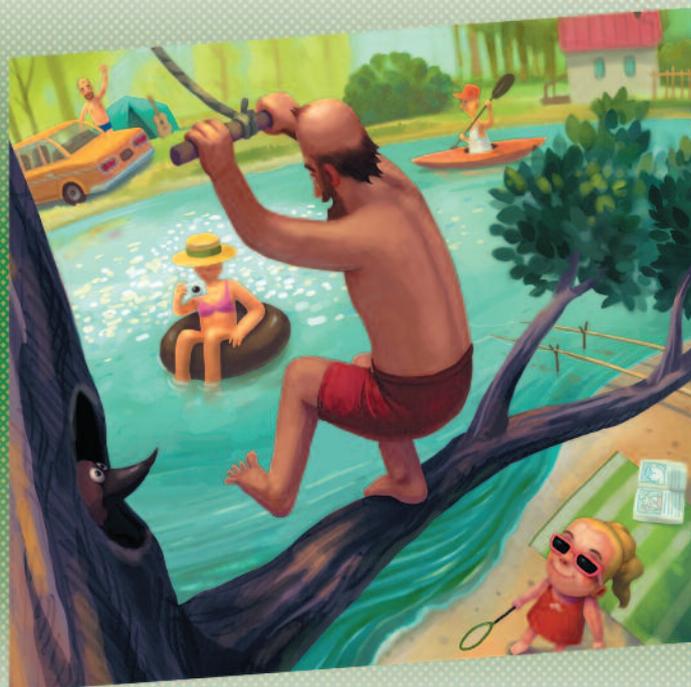


Таблица 4. Сравнительная характеристика групп больных АГ с ГЛЖ, обучавшихся (1А-группа) и не обучавшихся (1Б-группа) в школе АГ

Показатели	1А-группа (n=27)	1Б-группа (n=21)	p
Возраст, лет	59,1±8,6	54,9±8,9	нд
ИМТ	29,7±5,5	31,7±6,5	нд
САД	169,7±11,6	168,5±13,5	нд
ДАД	101,4±6,9	101,1±7,1	нд
Общий холестерин	6,4±0,9	5,9±0,7	нд
Глюкоза	5,7±0,4	5,6±0,9	нд
ИММЛЖ	126,5±14,4	129,9±12,6	нд
ВАШ, %	63,5±8,4	58,7±10,6	нд
МГ, баллы	1,9±0,6	1,8±0,6	нд

Примечание. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Таблица 5. Динамика АД у больных АГ с ГЛЖ, посещавших и не посещавших школу

Показатель	1А-группа		1Б-группа		p 2-й визит (1А–1Б)
	1-й визит	2-й визит	1-й визит	2-й визит	
САД	169,7±11,6	138,0±12,2**	168,5±13,5	147,7±8,5**	0,003
ДАД	101,4±6,9	86,1±8,3**	101,1±7,1	94,1±7,5	0,005
ΔСАД		-30,7±9,1		-20,3±9,3	0,004
ΔДАД		-15,3±6,9		-7,4±6,8	0,001
ИММЛЖ	126,5±14,4	112,8±16,1	129,9±12,6	118,9±16,9	нд
ΔИММЛЖ		-12,7±14,1		-10,0±12,3	нд

Таблица 6. Приверженность и качество жизни у больных АГ с ГЛЖ, посещавших и не посещавших школу

Показатели	1А-группа		p	1Б-группа		p
	1-й визит	2-й визит		1-й визит	2-й визит	
ВАШ, %	63,5±8,4	83,1±3,6	0,0002	58,7±10,6	63,9±4,8	0,06
МГ, баллы	1,9±0,6	3,5±0,4	0,0004	1,8±0,6	2,0±0,3	нд

ные на занятиях в школе. Как результат – высокое качество жизни, которое сохранилось и через 1 год после посещения занятий.

Следует отметить, что необходимо влиять не только на пациента, но и на врача. L.Cooper и соавт. [5] сравнили эффективность вмешательств в медицинских центрах, направленных как на пациента, так и на врача, с эффективностью минимальных вмешательств в наблюдаемых группах. Вмешательства подразумевали тренинги врача и пациента в плане работы над здоровьем и относительно знаний о заболевании. Контроль проводился через 3 и 12 мес. Группа врачей, прошедшая тренинг, продемонстрировала более позитивные коммуникативные изменения по сравнению с базовым уровнем ($p=0,04$), в отличие от врачей контрольной группы. Группа интенсивного вмешательства (тренинг врача + тренинг пациента) показала через 1 год явное улучшение в отчетах пациентов по предписанной врачом инструкции ($p=0,03$), степень вовлечения пациента в процесс лечения ($p=0,03$) в сравнении с группой минимального вмешательства. Авторами сделан вывод, что вмешательства, которые усиливают врачебные коммуникационные тренинги и побуждают пациентов участвовать в своем лечении, позитивно влияют на взаимодействие пациента и медицинского центра: пациент начинает осознавать обязательства по лечению, что, в свою очередь, может улучшить САД среди пациентов с неконтролируемой АГ.

Анализ результатов настоящего исследования показал необходимость активного вовлечения пациентов в процесс получения знаний о своем заболевании, улучшения организованности пациентов, четкого следования врачебным предписаниям, а также повышения приверженности терапии, что ведет к улучшению показателей уровня АД и качества жизни при длительном амбулаторном наблюдении.

Выводы

1. У больных с АГ, прошедших обучение в школе пациента, наблюдался отчетливый гипотензивный эффект со снижением уровней офисного САД и ДАД, которые сохранялись у них и через 1 год после посещения занятий.

2. Приверженность терапии и качество жизни в группе пациентов, посещавших школу, достоверно повысились и оставались на высоком уровне через 1 год после проведения школы.

3. Пациенты с АГ контрольной группы показали снижение АД, однако динамика АД была достоверно ниже по сравнению с группой пациентов, посетивших школу. Через 1 год отмечено достоверное повышение уровня АД в данной группе.

4. Приверженность терапии у пациентов контрольной группы оставалась низкой на всем протяжении исследования.

5. Школа пациента с АГ показала высокую эффективность в отношении АД, качества жизни пациентов и приверженности терапии не только в краткосрочном периоде наблюдения, но и при длительном амбулаторном наблюдении пациентов с АГ.

Литература

- Morgado M, Rolo S, Macedo AF et al. Predictors of uncontrolled hypertension and antihypertensive medication nonadherence. *J Cardiovasc Dis Res* 2010; 1 (4): 196–202.
- Schroeder K, Ebrahim Sb. How Can We Improve Adherence to Blood Pressure – Lowering Medication in Ambulatory Care? *Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Arch Intern Med* 2004; 164: 722–32.
- Hewson MG. Patient education through teaching for conceptual change. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 393–8.
- О мерах по совершенствованию организации медицинской помощи больным с артериальной гипертензией в Российской Федерации. Приказ Минздрава РФ №4 от 24.01.2003.
- Cooper LA, Roter DL, Carson KA et al. A randomized trial to improve patient-centered care and hypertension control in underserved primary care patients. *J Gen Intern Med* 2011; 26 (11): 1297–304.

Психосоматические аспекты низкой приверженности больных артериальной гипертензией медикаментозной терапии

Т.В.Фофанова¹, Ф.Т.Агеев¹, Е.Б.Кадушина¹, М.Ю.Дробижев², М.Д.Смирнова¹, А.Е.Кузьмина¹

¹Научно-диспансерный отдел ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва;

²ФГБУ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Резюме

Цель – изучить психосоматические аспекты приверженности лечению и взаимосвязь приверженности с коморбидными соматическими расстройствами.

Материал и методы. В исследование включен 161 больной артериальной гипертензией (АГ) – 119 женщин и 42 мужчины в возрасте $53,4 \pm 11,4$ года, обратившиеся в консультативно-поликлиническое отделение ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК, с длительностью заболевания не менее 1 года и давшие согласие на обследование с участием психиатра. Для оценки приверженности использовали специальные опросники и шкалы: оригинальный опросник жалоб больного АГ, разработанный нашей исследовательской группой, тесты на уровень субъективного контроля А и Б, опросник реинформации личности на болезнь, госпитальный опросник тревоги и депрессии, шкала Мориски–Грина, основанная на самоотчете больных.

На основании опросников, а также анализа субъективных анамнестических сведений больного АГ все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – с высокой приверженностью лечению, те, кто начал лечиться сразу после установления диагноза и регулярно принимал назначенную терапию, – 30 (19%) больных: 17 женщин, 13 мужчин, средний возраст – $52,9 \pm 11,7$ года, 2-я группа – с низкой приверженностью лечению, те, кто начал лечиться не сразу после установления диагноза и не принимал или нерегулярно принимал назначенную терапию, – 131 (81%) больной: 102 женщины, 29 мужчин, средний возраст – $53,1 \pm 11,8$ года.

Результаты и заключение. Для больных АГ, демонстрирующих высокую приверженность лечению, характерны: небольшая длительность заболевания, сопровождение дебюта заболевания кризисами в сочетании с тревожными приступами, наличие сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, язвенная болезнь, заболевание щитовидной железы), высокий уровень тревоги, панические атаки, тревожные и фобические пароксизмы, субклинические депрессии (дистимия, циклотимия), тревожно-депрессивные ситуационные реакции адаптации и нозогенные (приспособительные) тревожно-депрессивные реакции (гипернозогнозия). Больные АГ с низкой приверженностью лечению характеризуются более тяжелой аффективной симптоматикой (депрессивными и маниакальными фазами биполярного аффективного расстройства и рекуррентными депрессиями) и разными вариантами патохарактерологического развития личности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность антигипертензивной терапии, психосоматические аспекты приверженности терапии.

Psychosomatic aspects of low adherence to antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension

T.V.Fofanova, F.T.Ageyev, E.B.Kadushina, M.Yu.Drobizhev, M.D.Smirnova, A.E.Kuzmina

Summary

Aim. To evaluate psychosomatic aspects of adherence to antihypertensive therapy (AHT) in patients with arterial hypertension and its relationships with comorbid somatic disturbances.

Subjects and methods. A total of 161 patients with arterial hypertension with duration of more than 12 months (19 women, 42 men) aged $53,4 \pm 11,4$ years were included in the study. All studied patients were followed up in the outpatient department of the Cardiology Research Institute named after A.L.Miasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of the Russian Federation, and were consented for the psychiatric examination. To evaluate the patient adherence to AHT the following questionnaires and scales have been used: original Complaint Questionnaire designed by the authors for patients with arterial hypertension, USK, USK-B, ORB, GOTD, and patient self-reported Morisky–Green medication adherence scale. Consistent with data of patient case histories and responses to questionnaires, studied subjects were classified into two groups of adherence levels to AHT: Group I – 30 (19%) subjects; 17 women/13 men; mean age $52,9 \pm 11,7$ years – included patients with high adherence to AHT, who started medication right after being diagnosed for arterial hypertension, and were treated regularly. Group II – 131 (81%) subjects; 102 women/29 men; mean age $53,1 \pm 11,8$ years – included patients with low adherence to AHT, with postponed initiation of AHT after the diagnosis, and irregular or absent treatment.

Results and conclusions. Patients comprising Group I with high adherence to AHT were characterized by short duration of arterial hypertension, crisis-type of its onset followed by panic attacks; concomitant disorders (ischemic heart disease, arrhythmias, ulcer disease, thyroid gland abnormalities), high anxiety level, panic attacks, anxiety and phobic paroxysms, subclinical depressions (dysthymia, cyclothymia), anxiety-depressive/situational adaptation reactions, and nozogenic (adaptive) anxiety-depressive reactions (hypernozognostia). Patients comprising Group II with low adherence to AHT were characterized by more severe affective symptoms (depressive and maniacal phases of bipolar affective disorder and recurrent depressions) and different variants of pathocharacterologic personality development.

Key words: arterial hypertension, adherence to antihypertensive therapy, psychosomatic aspects of adherence to medication

Сведения об авторах

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

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

Кадушина Елена Борисовна – врач-психиатр НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Дробижев Михаил Юрьевич – д-р мед. наук ФГБУ НЦПЗ РАМН

Смирнова Мария Дмитриевна – канд. мед. наук, науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: natalya1@yandex.ru

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

Артериальная гипертензия (АГ) – это хроническое заболевание, при котором постоянный прием препаратов является важной составляющей лечения. Необходимость длительного и регулярного лечения накладывает определенную ответственность как на врача, так и на самого пациента. Несмотря на широкий арсенал современных антигипертензивных препаратов, артериальное давление (АД) контролируется недостаточно эффективно во всем мире [1]. Приверженность лечению является одним из компонентов, вносящих свой весомый вклад в достижение или недостижение целевых уровней АД. Приверженность лечению – это степень соответствия

поведения больного (в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни) рекомендациям, полученным от врача [2]. В реальной клинической практике высокая приверженность антигипертензивной терапии наблюдается редко [3]. Сегодня мы можем констатировать, что около 1/2 назначенных лекарственных препаратов при хронических заболеваниях реально не принимаются пациентами [4, 5]. Рассматривая причины низкой приверженности лечению (НПЛ), нельзя игнорировать личностные особенности пациента. Изучение приверженности больных АГ лечению с психосоматической точки зрения предусматрива-

Показатели	1-я группа – ВПЛ	2-я группа – НПЛ
Число пациентов	30	131
Мужчины, %	43	22
Возраст, лет	52,9±1,7	53,1±2,4
Длительность АГ, годы (m±M)	7,4±1,7	11,2±1,4*
Возраст начала АГ (m±M)	38,1±1,5	44,3±2,4*
САД, мм рт. ст. (m±M)	147,3±3,6	155,2±2,6*
ДАД, мм рт. ст. (m±M)	88,2±1,8	91,3±1,4
Наличие сопутствующих заболеваний, %	15,3	6,9*
Отягощенная наследственность	17	89
Среднее/высшее образование	8/22	43/88
Работают/не работают/инвалидность	27/3/4	80**/51/13
Живут в семье/одни	25/5	102/29
Монотерапия	6	16
Комбинированная терапия	24	123

* $p < 0,05$; ** $p = 0,003$ различие между группами.

Показатели	1-я группа – ВПЛ (n=30)	2-я группа – НПЛ (n=131)
Монотерапия, %	15,2	16,3
Два и более препарата, %	84,8	83,7
Среднее количество принимаемых таблеток	2,04	2,64*

* $p < 0,05$

ет анализ психологических особенностей пациента, внутренней картины болезни, структуры сопутствующих психических расстройств и влияние данных факторов на приверженность. Существенную роль в формировании приверженности лечению играет такая психологическая структура, как внутренняя картина болезни, определяющая правильное понимание больным наличия заболевания и адекватности предполагаемой терапии. Больные различаются между собой по восприятию тяжести заболевания, способности контролировать болезнь, оценке риска осложнений и рецидивов [6]. Известно, что тяжелые психические расстройства снижают приверженность больных лечению [7–9]. Мы предположили, что психические расстройства непсихотического, легкого невротического уровня, которые усложняют картину АГ, бедную симптомами, могут повышать приверженность лечению.

Цель исследования – изучить психосоматические аспекты приверженности лечению и взаимосвязь приверженности с коморбидными соматическими расстройствами.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, обратившиеся в консультативно-поликлиническое отделение ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК по направлению поликлиник Москвы и Московской области с верифицированным диагнозом АГ, длительностью заболевания не менее 1 года и давшие согласие на обследование с участием психиатра. В исследование не включались пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, психической патологией, препятствующей обследованию: деменцией, манифестными психозами, прогрессивными формами шизофрении.

Полученные результаты

В исследование включен 161 больной АГ – 119 женщин, 42 мужчины в возрасте от 19 до 75 лет (средний возраст – 53,4±1,4 года). Средний возраст начала заболевания составил 39,1±2,5 года. Длительность заболевания в среднем составила 10,6±1,8 года.

Для оценки приверженности использовались специальные опросники и шкалы: оригинальный опросник жа-

лоб больного АГ, разработанный нашей исследовательской группой, тесты на уровень субъективного контроля А и Б, опросник реагирования личности на болезнь, госпитальный опросник тревоги и депрессии, шкала Мориски–Грина, основанная на самоотчете больных. На основании опросников, а также анализа субъективных анамнестических сведений больного АГ и наблюдений родственников, выписки из амбулаторной карты районной поликлиники, данных амбулаторной карты поликлиники кардиологического центра, данных клинической беседы все пациенты были разделены на 2 группы:

- 1-я группа – с высокой приверженностью лечению (ВПЛ), те, кто начал лечиться сразу после установления диагноза и регулярно принимал назначенную терапию, – 30 (19%) больных: 17 женщин, 13 мужчин, средний возраст – 52,9±1,7 года.
- 2-я группа – с НПЛ, те, кто начал лечиться не сразу после установления диагноза и не принимал или нерегулярно принимал назначенную терапию, – 131 (81%) больной: 102 женщины, 29 мужчин, средний возраст – 53,1±1,8 года (табл. 1).

У пациентов с ВПЛ достоверно чаще встречались сопутствующие заболевания. В то же время возраст дебюта АГ и длительность заболевания были достоверно выше у пациентов с НПЛ. Систолическое АД было достоверно выше в группе с НПЛ, по уровню диастолического АД группы достоверно не различались. Кроме того, в группе с НПЛ работающих пациентов было достоверно больше, чем в группе с ВПЛ.

Таким образом, привержены лечению больные, имеющие сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца – ИБС, нарушение ритма сердца), а также те, у которых АГ протекает с не очень высокими цифрами и имеет небольшую продолжительность. Анализ терапии, которую получали пациенты на момент обследования, представлен в табл. 2.

Группы пациентов достоверно различались по среднему количеству принимаемых таблеток. Это согласуется с литературными данными о том, что приверженность выше в случае минимизации количества препаратов [10].

В группах пациентов с ВПЛ и НПЛ сравнивались особенности жалоб и симптомов АГ (по результатам оригинального опросника больного АГ) и их корреляции с

Таблица 3. Распределение аффективных расстройств по группам приверженности

	1-я группа – ВПЛ (n=30)	2-я группа – НПЛ (n=131)	p
Циклотимия, n (%)	10 (33,3)	35 (26,7)	0,3
Биполярные аффективные расстройства, n (%)	0	13 (2,3)	0,07
Гипомания	0	8	
Смешанные аффекты	0	5	
Дистимия, n (%)	12 (40)	9 (6,9)	0,0000
Рекуррентные депрессии	0	3	0,4
Депрессивный текущий эпизод	0	7	0,19

Таблица 4. Распределение тревожных расстройств по группам приверженности, n (%)

	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=131)	p
Паническое расстройство	17 (56,7)	10 (7,6)	0,0000
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	3 (10)	17 (13)	0,66
Тревожные и депрессивные реакции адаптации	7 (23,3)	5 (3,8)	0,0002
Посттравматическое стрессовое расстройство	1 (3,3)	7 (5,3)	0,47
Соматоформное расстройство	3 (10)	25 (19)	0,24

симптомами психических расстройств на основании консультации психиатра.

В группе больных с ВПЛ мужчин было 13 (43,3%). Из них 9 человек – из круга тревожных с ананкастными чертами, а 4 – с истерическими и тревожными чертами. Пациенты – мужчины данной группы предпочитали жесткий режим приема препаратов. Начало заболевания, как правило, характеризовалось высокими цифрами АД (180/100 мм рт. ст. и выше), кризовым течением, кризы сопровождалась паническими атаками, страхом смерти от кардиологического заболевания, страхом возникновения инсульта, страхом стать обузой своим близким. У восьми пациентов – сопутствующая язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, у одного – хронический гастрит. Эти пациенты уже имели опыт приема курсового лечения хронического заболевания и были готовы выполнять все рекомендации врача. Их отличали высокий уровень образования, социальный статус, материальное положение.

Женщин в группе больных с ВПЛ было 17 (56,7%). Здесь так же, как и у мужчин, обращает на себя внимание тяжелое начало заболевания с высокими цифр АД. Повышение АД на высоте криза сопровождалось панической атакой, страхом смерти, страхом инсульта. Манифестация заболевания чаще была отмечена в климактерическом периоде. В большинстве случаев началу заболевания и обращению к врачу предшествовала психогенная провокация, например, смерть родственника от кардиологического заболевания. Среди сопутствующих заболеваний у женщин данной группы встречались эндокринная патология – заболевание щитовидной железы (гипотиреоз, хронический аутоиммунный тиреоидит), сахарный диабет. В этой группе преобладали пациентки с инволюционной истерией, соматоформными, паническим расстройствами, генерализованным тревожным расстройством. Все перечисленные расстройства отличались яркой клинической симптоматикой.

Тревожные и депрессивные реакции адаптации на психотравмирующие события, а также нозогенные (приспособительные) реакции (гипернозогнозия) [11] наблюдались как у мужчин, так и у женщин этой группы. Страх смерти от кардиологического заболевания, страх тяжелого осложнения – инфаркта, инсульта, страх стать обузой для близких был в основе ВПЛ в данной группе пациентов. Пациенты жаловались на головокружение, повышенную чувствительность к раздражителям, чаще звуковым. Боли у этих пациентов были с четкой локализацией. Повышение АД сопровождалось тревогой, страхом.

Известно, что больные с ВПЛ имеют более высокий уровень адаптации в семье и на производстве. Привер-

женные лечению пациенты отличаются высокой производительной занятостью, повседневной активностью. Все пациенты с ВПЛ социально активны, работают, причем среди них есть работающие инвалиды и пенсионеры. В этой группе оказались предприниматели, женщина – декан пенсионного возраста, мужчина – старший научный сотрудник. Преобладали пациенты с высшим образованием, высоким социальным статусом, имеющие семью. Женщины предпочитали гибкий режим приема препаратов в соответствии с симптомами и своей социальной активностью.

В группе с НПЛ мужчины составляли 22,1%, женщины – 77,9%. Через несколько месяцев после установления диагноза начали принимать лечение 18 (13,7%) человек, из них регулярно – 7 (5,4%) человек, нерегулярно – 11 (8,4%). Через несколько лет после установления диагноза начали принимать лечение 38 (29%) человек, из них регулярно – 7 (5,4%) человек, нерегулярно – 31 (21,7%). Не лечились до обращения в кардиоцентр 26 (19,9%) человек. Начали принимать лечение сразу, но в дальнейшем принимали терапию нерегулярно 32 (24,4%) человека.

Пациенты данной группы отличались более тяжелыми депрессиями, значимо меньшим уровнем тревожности и невротическими развитиями по типу ипохондрии здоровья, которые предпочитали приему лекарственной терапии растительную терапию, гомеопатические средства, биологически активные добавки. Среди данной группы лиц большая часть относилась к пациентам с чертами зависимого расстройства личности, которые ориентировались на мнение родственников и соседей, случайные источники информации.

Особенностью аффективных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью является легкий, субклинический уровень, характеризующийся депрессивными эквивалентами, которые классик психиатрии P.Kielholz [12] именовал «маскированными» (стертые, не достигающие полной психопатологической завершенности депрессии, при которых проявления гипотимии маскируются симптомокомплексами, выходящими за пределы психопатологических расстройств аффективного регистра, чаще всего наблюдаются при затяжном течении заболевания либо при латентных формах патологии). Маскированные депрессии обозначают так же, как «скрытые», «ларвированные», «алекситимические депрессии» либо как «тимопатические» (депрессивные эквиваленты). Как отмечал W.Brautigam [13], в клинической картине ведущее положение занимают симптомокомплексы, выходящие за пределы психопатологических расстройств аффективных регистров. Понятие «фаза» (или «эпизод»), введенное в научную психиатрию К.Ясперсом [14], распро-

страняется на ограниченные во времени обратимые изменения аффективной жизни, возникающие спонтанно (аутохтонно) или вызываемые какими-либо «случайными неадекватными стимулами». В качестве триггерного механизма может выступать соматическая болезнь [15]. Как показали исследования, у личностей с аномалиями шизоидного, истерического, тревожного, аффективного круга в рамках хронического течения соматической болезни (в том числе гипертонической болезни, ИБС) возможна манифестация аффективных фаз. При этом депрессии «заимствуют» ритм (обострения, ремиссии), свойственный соматической патологии [16]. Распределение аффективных расстройств по группам приверженности представлено в табл. 3.

Пациенты с субклиническим уровнем депрессии отличались более высокой приверженностью лечению. В группе с ВПЛ пациенты с дистимией составляли 40%, а с циклотимией – 33,3%. В группе с НПЛ данное соотношение было 6,9 и 26,7%. Различия между группами высоко достоверно. В группе пациентов с ВПЛ не было тяжелых депрессий, в частности депрессий с тоскливым аффектом, рекуррентных депрессий, депрессивного текущего эпизода, а также больных с биполярным аффективным расстройством. В то же время в группе пациентов с НПЛ данные расстройства имели место.

Пациенты с циклотимией в зависимости от фазы и тяжести аффективного состояния были привержены терапии на выходе из депрессии и нарушали режим приема лекарств на высоте депрессивной фазы. Пациентам двух групп были свойственны как аффективная неустойчивость, возбудимость, тревожность, мнительность, снижение способности к переживанию положительных эмоций, фиксация на неприятностях, негативных впечатлениях, ригидность в эмоциональной сфере [17, 18], так и склонность к ипохондричности [19]. Пациенты, приверженные лечению, отличались отношением к заболеванию в виде регулярного ведения дневника контроля АД.

Известно, что одной из психологических особенностей больных АГ является высокий уровень тревожности. Пациентам свойственна борьба с постоянно нарастающим враждебно-агрессивным чувством, но в целом они сохраняют контроль над собой. По мнению ряда авторов, постоянное сдерживание агрессивных импульсов всегда связано с тревожностью [20]. Все больные в нашем исследовании имели разный уровень тревожности и различные невротические расстройства тревожного спектра. По уровню тревоги имелись различия между группами (табл. 4).

В группе с ВПЛ достоверно чаще встречались пациенты с паническими атаками, тревожно-депрессивными ситуационными реакциями. Достоверных различий между пациентами исследуемых групп с соматоформными расстройствами не найдено.

Жалобы пациентов с НПЛ на тупые боли сжимающего характера в разных частях тела без четкой локализации (грудная клетка, головные боли), которые носили тягостный характер, отличались диффузностью и длительностью до нескольких дней, наличием постоянно существующих «мушек» перед глазами, шума в ушах постоянного характера относились к симптомокомплексу психопатологического происхождения. Пациенты также оценивали интенсивность симптома. Яркая боль, головокружение или нарушение ритма сердца расценивались пациентами из группы ВПЛ как опасные для жизни либо значительно ограничивающие привычную деятельность симптомы, что вынуждало их принимать лекарства или быть заинтересованными в лечении.

Гипертоническая болезнь – одно из самых распространенных психосоматических расстройств. Мы попытались проанализировать пересечение разных симптомов сложных симптомокомплексов психической и соматической сферы, находящихся в различных коморбидных соотношениях и оценить, как это влияет на привержен-

ность. При обнаружении органических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы весь комплекс жалоб и объективных симптомов, как правило, объясняется в рамках одного заболевания, что ведет к недооценке вклада в симптомокомплекс функциональных расстройств. Признаки угнетенного настроения, пессимизм, сниженная самооценка субъективно оцениваются пациентами, а также некоторыми докторами как следствие физического недомогания. Необходимо учитывать особенности самосознания больных, неспособность выразить и описать свое душевное состояние (алекситимия). Пациенты склонны приписывать плохое самочувствие соматическому недомоганию.

Приверженность лечению больных АГ – одна из сложных проблем, требующих комплексного подхода в ее решении. Формирование внутренней картины болезни [21] при АГ отличается от других заболеваний отсутствием болезненных ощущений, что не приводит пациента к пониманию его роли в процессе лечения, как при других заболеваниях. Исключение составляет тяжелое начало, когда появляются болезненные ощущения, либо кризовое течение АГ, которое, как правило, сочетается с паническими атаками и сопровождается страхом. Понимание болезни, ее оценка происходят только в том случае, когда бедная симптоматика АГ дополняется симптомами коморбидного заболевания – как соматического, так и психического расстройства: соматоформного, аффективного, тревожного, панического. Самые распространенные психические заболевания в соматической практике – это тревожные и аффективные расстройства разной выраженности и разного происхождения (дистимия, циклотимия, смешанное тревожно-депрессивное, паническое, генерализованное тревожное расстройство).

Выявление коморбидной психической патологии и личностных нарушений, которые могут быть предрасполагающими факторами в заинтересованности пациента в процессе лечения, является важным моментом в амбулаторном ведении пациентов с сочетанной патологией.

Коморбидность – основная причина более высокой приверженности при лечении АГ. Приверженность не нарастает с длительностью заболевания, а, наоборот, снижается. Наиболее приверженными лечению являются пациенты с тяжелым началом заболевания. Панические атаки чаще встречаются у приверженных лечению больных. Дистимии также чаще отмечают у приверженных лечению больных. Психические расстройства обычно снижают приверженность. Имеются в виду расстройства психотического уровня. В настоящем исследовании имели место расстройства субклинического, непсихотического, невротического уровня. Данные расстройства повышают приверженность лечению. Понимание болезни, ее оценка происходят только в том случае, когда бедная симптоматика АГ дополняется симптомами коморбидного заболевания – как соматического, так и психического расстройства: соматоформного, аффективного, тревожного, панического. Это требует иной лечебной тактики с участием кардиолога и психиатра. В начале лечения установка на лекарство и осознание болезни в большей степени предопределяют приверженность, чем собственно побочные эффекты.

Выводы

1. Для больных АГ, демонстрирующих ВПЛ, характерны:
 - небольшая длительность заболевания;
 - сочетание кризов с тревожными приступами в дебюте заболевания;
 - наличие сопутствующих заболеваний (ИБС, нарушения ритма сердца, язвенная болезнь, заболевание щитовидной железы);
 - высокий уровень тревоги, панические атаки, тревожные и фобические пароксизмы;
 - субклинические депрессии (дистимия, циклотимия);

• тревожно-депрессивные ситуационные реакции адаптации и нозогенные (приспособительные) тревожно-депрессивные реакции (гипернозогнозия).

2. Больные АГ с НПЛ характеризуются более тяжелой аффективной симптоматикой (депрессивными и маниакальными фазами биполярного аффективного расстройства и рекуррентными депрессиями) и разными вариантами патохарактерологического развития личности.

Литература

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–7.
2. World Health Organisation: Adherence to long term therapies, evidence for action. Geneva 2003; <http://www.who.int>
3. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120 (16): 1598–605.
4. Kulkarni SP, Alexander KP, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J* 2006; 151 (1): 185–91.
5. Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomized trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996; 348: 383–6.
6. Чазов Е.И. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА. *Кардиология* 2007; 10: 24–30
7. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA. Depression and coronary heart disease. Recommendations for screening, referral, and treatment. *Circulation* 2008; 118: 1768–75.
8. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. *Кардиология*. 2005; 8: 38–44.
9. Незианов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2004; 6 (4): 159–62.
10. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008; 28 (4): 437–43.
11. Дробижев М.Ю. Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
12. Kielholz P. (Hrsg) *Die larvierte Depression*. Huber, Bern, Stuttgart, Zurich, 1973.
13. Brautigam W, Christian P. *Psychosomatische Medizin*. Theime, Stuttgart, 1973.
14. Ясперс К. *Общая психопатология*. М.: Практика, 1997; с. 825–30.
15. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М., 2007; с. 61–2.
16. Смулевич А.Б. Психопатология личности и коморбидных расстройств. М., 2009; с. 116–8.
17. Ушаков Г.К. Пограничные нервно-психические расстройства. М.: Медицина, 1987; с. 206–12.
18. Лакосина Н.Д. Клинические варианты невротического развития. М.: Медицина, 1970.
19. *Пограничная психиатрия*. Под ред. Ю.А. Александровского. М., 2006; с. 6–12, 1260–2.
20. Alexander F. *Psychosomatic medicine: Its principles and applications*. New-York: Konald, 1951.
21. Лурия П.А. *Внутренняя картина болезней и ятрогенные заболевания*. Изд. 4-е. М.: Медицина, 1977; с. 37–52.

Влияние фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (препарат Престанс) на механизмы тепловой адаптации у больных артериальной гипертензией

Ф.Т.Агеев¹, М.Д.Смирнова¹, Т.В.Фофанова¹, О.Н.Свирида¹, Г.В.Михайлов¹, Г.Г.Коновалова¹, В.З.Ланкин¹, Б.А.Ревич²

¹ИИК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва;

²Центр демографии и экологии человека Института народнохозяйственного прогнозирования РАН, Москва

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 антагонистов 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 его влияние 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 женщины, проживающих в Москве, Московской и Ивановской областях. Всем пациентам проводили измерение офисного артериального давления (АД), биохимический анализ крови, анкетирование: визуально-аналоговая шкала (ВАШ), опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары, уровень продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (малоновый диальдегид – МДА) и активность супероксиддисмутазы (СОД) с помощью стандартных тест-наборов, 30 больным определялась скорость пульсовой волны (СПВ). 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 уровень систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) снижались ($p < 0,00001$), целевого уровня САД и ДАД достигли 73,9% (41,9% – на 2-м визите). Были отмечены прирост баллов по ВАШ, 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 СПВ и параметров оксидативного стресса (МДА; $p < 0,0001$ и МДА/СОД; $p < 0,001$) на пике жары.

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

Ключевые слова: артериальная гипертензия, волна жары, амлодипин, периндоприл, оксидативный стресс.

The impact of fixed combination of amlodipine and perindopril (drug Prestance) on the mechanisms of heat adaptation in patients with arterial hypertension

F.T.Ageev, M.D.Smirnova, T.V.Fofanova, O.N.Svirida, G.V.Mikhailov, G.G.Kononova, V.Z.Lankin, B.A.Revich

Summary

Relevance. The impact of the drugs on adaptation to the heat wave of abnormal temperature has been one of the most important practical medicine questions, concerning heat waves, recent years. One of the points at issue is safety administration of calcium channel antagonists and ACE inhibitors during abnormal heat.

Aim of the study is to assess the efficacy and safety of the fixed combination of perindopril arginine (drug Prestance, Servier Industries, Ltd.)/amlodipine in patients with arterial hypertension (AH) during the summer heat and the summer heat influence on the mechanisms of heat adaptation to abnormally high temperature.

Material and methods: The study enrolled 165 patients with stages 1–2 AH: 69 patients with average risk and 91 patients with high/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, undergoing biochemical analysis of blood, running questionnaire survey: visual analogue scale (VAS), questionnaire for the patients who were exposed to heat, the level of products reacting with the 2-thiobarbituric acid (malonyldialdehyde, MDA) and activity of superoxide dismutase (SOD) using standard test-kits and the pulse wave velocity (PWV) was measured in 30 patients. The first visit was in the first half of June 2013, the second visit – during the heat (July 2013) and the third one in September 2013.

Results: In the course of the study SBP (systolic BP) and DBP (diastolic BP) were reduced ($p < 0,00001$), target level of SBP and DBP reached 73,9% (41,9% – the second visit). We observed the increase of VAS scores, hyperkalemia ($p = 0,0056$), hyponatremia ($p = 0,00042$), hypocreatinemia ($p = 0,018$), hypocholesterolemia ($p < 0,00001$), hypotriglyceridemia ($p = 0,027$), hypoglycemia ($p = 0,0035$). We were observing the reduction of PWV and of the characteristics of oxidative stress (MDA, $p < 0,0001$ and MDA/SOD, $p < 0,001$) during the peak of the heat, during the 3rd visit.

Conclusion: Prestance therapy during the summer heat showed efficacy and safety and was well tolerated by AH patients without any signs of hypotension and electrolyte imbalance which were attributed to body heat. The improvement of adaptive human body response was associated with effective arterial elastance and reduction of oxidative stress.

Key words: arterial hypertension, wave of heat, amlodipine, perindopril, oxidative stress.

Сведения об авторах

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

Смирнова Мария Дмитриевна – канд. мед. наук, науч. сотр. НДО ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: nalya1@yandex.ru

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

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

Михайлов Григорий Викторович – лаборант-исследователь НДО ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК

Конюхова Татьяна Георгиевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК

Ланкин Вадим Зиновьевич – д-р биол. наук, проф., рук. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК

Ревич Борис Александрович – д-р мед. наук, проф. Центра демографии и экологии человека Института народнохозяйственного

прогнозирования РАН

Влияние медикаментозных препаратов на адаптацию к аномальным температурам – один из важнейших вопросов, поставленных перед практической медициной волнами жары последних лет. Летняя жара, даже не выходящая за границы климатической нормы, ассоциируется с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и ухудшением качества жизни больных артериальной гипертензией (АГ) [1]. В частности, пребывание при повышенной температуре может провоцировать усиление образования активных форм кислорода, продуктов свободно-радикального окисления и развитие окислительного стресса в организме, что ассоциируется с худшей адаптацией к жаре. На сегодняшний день малоизучено воздействие кардиофармацевтических препаратов на состояние гемодинамики, эластичности сосудистой стенки, электролитного обмена и окислительного стресса при аномальных климатических условиях, в том числе таких широко используемых групп, как антагонисты кальциевых каналов (АКК) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

Цель работы – оценить эффективность и безопасность фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина (препарат Престанс, компания «Сервье») у больных АГ в период летней жары, а также ее влияние 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 ССО, среди них было 69 мужчин и 96 женщин. Клинико-демографические характеристики больных представлены в табл. 1. Критериями исключения были симптоматическая АГ, прием 4 или более гипотензивных препаратов, наличие противопоказаний к назначению ИАПФ и/или АКК, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), перенесенные менее 6 мес назад, острый коронарный синдром, сахарный диабет типа 1 (СД 1) или декомпенсация СД 2, другие эндокринные заболевания в стадии декомпенсации, почечная и/или печеночная недоста-

точность, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса New York Heart Association. Большинство пациентов (84,9%) на момент исследования уже получали гипотензивную терапию (см. табл. 1), однако у подавляющего большинства (95,8%) целевые значения артериального давления (АД) так и не были достигнуты.

Исследование проводилось в Москве, Московской и Ивановской областях.

Всем пациентам было проведено:

- измерение офисного АД утром через 24 ч после приема препарата, сидя, после 3 мин отдыха. Трижды измерялось АД и частота сердечных сокращений (ЧСС), записывалось среднее АД двух последних измерений;
- биохимический анализ крови: креатинин, общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), глюкоза, калий, натрий;
- анкетирование:
 - визуально-аналоговая шкала (ВАШ);
 - опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары.

У 30 больных, наблюдаемых на базе НДО ИКК ФГБУ РКНПК, определялась скорость пульсовой волны (СПВ) методом объемной сфигмографии, и проводилась оценка уровня окислительного стресса. Определялось содержание продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (преимущественно малонового диальдегид – МДА) в плазме крови, с использованием диагностических тест-наборов фирмы «АГАТ» (Россия). Активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах определяли, используя диагностические тест-наборы RANSOD фирмы RAN-DOX (USA). На основании результатов анализов рассчитывали отношение МДА/СОД, характеризующее «окислительный потенциал» крови (для расчетов использовали показатели содержания МДА в нмоль/л и активности СОД в ед/гHb). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Визит 1. 1–15 июня 2013 г.

Отбор пациентов, определение критериев включения/исключения. Отмена предшествующей гипотензивной терапии, за исключением β -адреноблокаторов (β -АБ), доза которых оставалась неизменной.

Визит 2. Повторное обследование проводилось при наступлении жары или через 8 нед от момента включения

пациента в исследование в случае отсутствия жары. За точку отсчета была выбрана максимальная суточная температура (t_{\max}) выше 29°C. Такая температура рассматривается как критическая для жителей зоны умеренного климата [2]. Как точка отсчета в исследовании, в котором задействовано большое число участников, t_{\max} более удобна, чем среднесуточная, поэтому при составлении плана исследования мы решили ориентироваться именно на нее. Летом 2013 г. была зафиксирована одна волна жары: 4 дня с июня по 3 июля с t_{\max} выше пороговой (<http://meteoinfo.ru>). В дни среднесуточная температура превышала +22,7°C. Именно такая температура, по многолетним наблюдениям, ассоциируется с ростом смертности и госпитализаций в Московском регионе [3]. Большинство участников исследования были обследованы согласно протоколу либо в эти дни, либо в течение последующей недели. В случае необходимости (при отсутствии достижения целевых цифр АД либо при клинически значимой гипотонии) проводилась коррекция дозы препарата.

Визит 3. Сентябрь 2013 г. Заключительное обследование. Исследование было открытым несравнительным. Все пациенты получали Престанс в дозе, назначенной лечащим врачом. В ходе исследования доза титровалась в зависимости от цифр АД и переносимости препарата. На 3-м визите 59% пациентов получали Престанс 5/5 (5 мг периндоприла аргинина и 5 мг амлодипина), т.е. начальную дозу препарата; 19% пациентов – Престанс 10/5 (10 мг периндоприла аргинина и 5 мг амлодипина), 15% – 10/10, 4% – 10/5 (10 мг периндоприла аргинина и 5 мг амлодипина), оставшиеся 3% – в дозах 1,25/1,25, 2,5/2,5 и 7,5/7,5.

Результаты

Эффективность и безопасность терапии

Терапия Престансом хорошо переносилась: из исследования преждевременно выбыли 4 (2,4%) пациента – 1 был госпитализирован с ОНМК, 3 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, у 1 пациента впервые выявлен СД 2. Ни один из пациентов не отказался от приема препарата из-за каких-либо побочных эффектов.

В ходе исследования систолическое (САД) и диастолическое 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 (менее 140 мм рт. ст.) на момент окончания исследования удалось достигнуть у 77,6% пациентов, ДАД (менее 90 мм рт. ст.) – у 82,0%, САД и ДАД – у 73,9%, что может рассматриваться как показатель высокой эффективности препарата. Причем 41,9% достигли целевого уровня АД уже на 2-м визите, без дополнительной титрации дозы. От визита к визиту отмечалось также 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 от исходного.

Одно из негативных последствий жары – нарушение электролитного баланса организма, в частности, снижение концентрации калия и рост концентрации натрия в плазме крови [1, 4]. И то и другое ассоциируется с ростом числа ССО у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1, 4]. 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 ($p = 0,00042$), как и уровень 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 $15,3 \pm 3,0$ м/с. Уже на 2-м визите отмечалась тенденция к снижению этого показателя до $14,6 \pm 3,2$ м/с ($p < 0,1$), что свидетельствует об улучшении эластических свойств сосудистой стенки, а к 3-му визиту снижение становилось достоверным – $14,5 \pm 2,0$ м/с ($p = 0,005$); рис. 3. Следует отметить, что в исследовании жесткости сосудистой стенки участвовали только 25 человек.

Оксидативный стресс

Состояние оксидативного стресса отражено в табл. 4. В ходе исследования у пациентов снизился уровень продуктов свободнорадикального окисления в плазме (МДА; $p < 0,0001$), тогда как активность антиоксидантного фермента – эритроцитарной СОД – значимо не изменилась. Отношение МДА/СОД, характеризующее «окислительный потенциал» крови, снизилось в период летней жары и осталось практически на том же уровне в период осеннего понижения температуры (см. табл. 4).

Обсуждение

Периндоприл и амлодипин широко используются в лечении больных АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации друг с другом, особенно после успешного завершения двух крупных международных исследований EUROPA и ASCOT [5, 6]. Престанс – фиксированная ком-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

	n=165
Возраст, лет	58,6±11,1
Пол (мужчины/женщины)	69/96
Курящие, %	15,8
Работающие, %	55,0
САД, мм рт. ст.	158,0±12,9
ДАД, мм рт. ст.	93,4±8,4
ЧСС, уд/мин	69,8±9,1
Ишемическая болезнь сердца, %	29,7
ГЛЖ, %	13,9
Больные СД, %	12,7
ИМТ, кг/м ²	29,3±4,1
Ожирение 1–3-й степени, %	43
Принимаемые препараты, %:	
ИАПФ	53,3
β-АБ	42,4
БКК	24,9
Диуретики	24,9
БРА	10,9
Препараты центрального действия	1,8
Статины	30,3
Антиагреганты	38,7
Нитраты	5,5

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела.

Рис. 1. Дизайн исследования.



бинация периндоприла аргинина и амлодипина, эффективность которой была подтверждена целым рядом зарубежных и отечественных исследований. Так, в исследовании SYMBIO были показаны благоприятные эффекты этой фиксированной комбинации препаратов в разных дозах в различных клинических ситуациях [7].

Высокую эффективность и хорошую переносимость Престанса продемонстрировало и отечественное исследование реальной клинической практики ПРОРЫВ [8]. В исследовании также было достигнуто снижение САД и ДАД с высокой долей пациентов, достигших целевых цифр АД, а кроме того, уменьшение жесткости сосудистой стенки, что нашло отражение в снижении СПВ. Однако было неизвестно, как поведет себя эта комбинация в экстремальных климатических условиях, таких как аномальная жара. 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 [9]. Несмотря на актуальность, существует крайне мало данных, касающихся этой проблемы. Небольшое количество экспериментальных работ было посвящено изучению адсорбции, метаболизма и элиминации препаратов под воздействием высоких температур [10]. Эти исследования выполнялись в период короткого и интенсивного воздействия, что трудно соотносить с длительным влиянием жары в повседневных городских условиях [11, 12].

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 (отношение шансов – 3,98; $p < 0,07$), влияние других групп препаратов оказалось статистически незначимым [13]. 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 блокаторов рецепторов 1-го типа к ангиотензину II – БРА (на 35%), психотропных препаратов (на 22%) [14]. Однако, по данным многофакторного анализа, только прием диуретиков показал себя независимым предиктором смертности во время жары, увеличивая ее риск на 25%.

Обращает на себя внимание средний возраст участников исследования – 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, прием ИАПФ, напротив, ассоциировался с меньшим числом ССО у лиц старше 65 лет и с меньшим числом дней нетрудоспособности в целом по группе [15]. Другой группой препаратов, ассоциирующихся с меньшим количеством осложнений, были АКК. Так, количество вызовов скорой медицинской помощи у больных, принимавших их, было в 4 раза меньше независимо от возраста и пола.

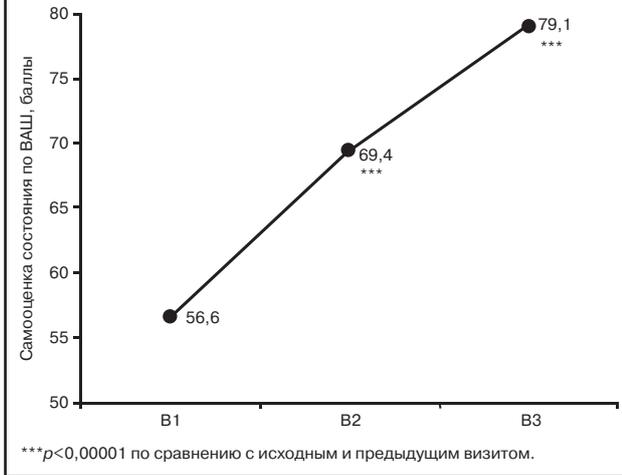
Лето 2013 г. не было аномально жарким, однако была зафиксирована одна волна жары продолжительностью 4 дня, потенциально способная вызвать рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Летом 2012 г., сопоставимым по погодным условиям, в группе больных АГ, получающих «обычную» гипотензивную терапию 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% отменили 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, 26,6% – на сердцебиение и перебой в работе сердца. В настоящем исследовании (лето 2013 г.) произошел только один гипертонический криз, и



Таблица 2. Динамика САД и ДАД в ходе исследования

n=165	Визит 1	Визит 2 (жара)	p ₁	Визит 3	p ₂
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

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



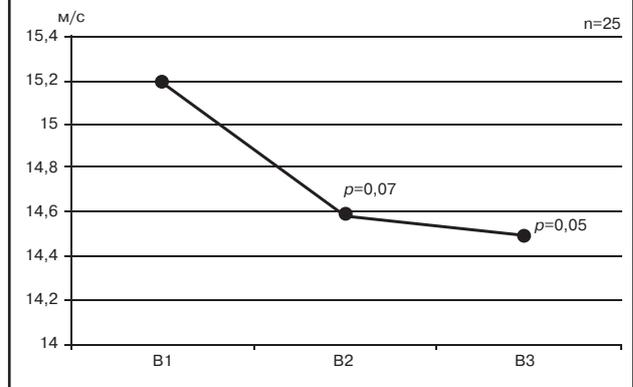
только у двух пациентов гипотония заставила снизить дозировку, но не отменить препарат. Не было ни одного случая его отмены из-за побочных эффектов, это также говорит в пользу терапии Престансом.

Другим аспектом проблемы является сложность хранения лекарств в жаркий период года. Большинство препаратов должно храниться и транспортироваться при температуре до 25°C, что не всегда соблюдается на практике. В этой связи перспективным представляется использование препарата Престанс – фиксированной комбинации АКК амлодипина и ИАПФ периндоприла аргинина, – дополнительное преимущество которого заключается в устойчивости к перепадам температур [16].

Одним из адаптационных механизмов, особенно актуальных в первые дни жары, является активация симпатoadренальной системы [17]. Однако этот, по сути, защитный механизм у больных с ССЗ часто дает сбой, приводя к гипертоническим кризам, стойкой тахикардией и частым жалобам на сердцебиения. ИАПФ подавляют активность симпатoadренальной системы, уменьшая высвобождение норадреналина и снижая центральную симпатическую активность, что в ходе исследования подтверждается небольшим, но статистически значимым снижением ЧСС.

У больных с ССЗ, как и у здоровых лиц, 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.

Рис. 3. Динамика СПВ в ходе исследования.



Лежащий в основе этой реакции 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 [18]. Результатом описанных изменений становится повышение осмолярности крови [17], 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 ранее процессы. АКК 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, АКК и ИАПФ действуют против процессов тепловой адаптации, что и заставило подозревать их в негативном влиянии на здоровье в периоды аномальной жары. Однако это влияние, по всей видимости, нивелируется вазодилатирующим эффектом указанных препаратов. Увеличение кровенаполнения кожи и подкожной

Таблица 3. Изменение биохимических показателей в ходе исследования

n=165	Визит 1	Визит 2 (жара)	p ₁	Визит 3	p ₂
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±6,1	0,0004

Примечание. Здесь и в табл. 4: нд – недостоверно.

Таблица 4. Изменение параметров окислительного стресса у пациентов в ходе исследования

n=30	Визит 1	Визит 2 («жара»)	p ₁	Визит 3	p ₂
МДА, мкмоль/л	5,7±0,2	2,6±0,1	<0,0001	2,8±0,2	<0,0001
СОД, ед/г Hb	1628,9±118,0	1534,7±71,3	нд	1697,4±76,8	нд
МДА/СОД	4,0±0,3	2,1±0,5	<0,001	2,3±0,5	0,003

клетчатки в ответ на повышение внешней температуры – 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 АКК дигидропиридинового ряда вызывают выраженную вазодилатацию кожных сосудов, тем самым способствуют увеличению теплоотдачи и защищают организм от перегревания.

По нашим данным [19], летняя жара провоцирует развитие оксидативного стресса у 2/3 больных с ССЗ, что выражается в увеличении содержания как первичных, так и (в большей степени) вторичных продуктов свободнорадикального перекисного окисления липидов при отсутствии изменений активности фермента, утилизирующего активные формы кислорода. При этом у пациентов, «чувствительных» к оксидативному стрессу, было отмечено увеличение ССО, включая гипертонические кризы, по сравнению с пациентами, у которых соотношение МДА/СОД на пике жары, напротив, снижалось. На фоне терапии Престансом отмечалось уменьшение содержания МДА и оксидативного потенциала крови.

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

2. Терапия Престансом хорошо переносилась, без явлений гипотонии и без 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 оксидативного стресса.

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): 56–61.
2. 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» – Политру:

<http://polit.ru/article/2010/11/15/demoscope439/>

3. Ревич БА, Малеев В.В. Изменения климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные оценки. М: Ленанд, 2011.

4. 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.

5. Sever PS, Dahlof 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

6. The CAFE 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.

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. Stöllerberger 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.

10. 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.

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

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

13. 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.

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

15. 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. *Тер. архив*. 2013; 3: 45–51.

16. Telejko E. Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (5): 953–60.

17. Гора Е.П. Экология человека. Дрофа, 2007; с. 145.

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

19. Смирнова М.Д., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К. и др. Влияние

летней жары на показатели окислительного стресса у

пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Кардиологич. вестн. 2013; 1: 18–22.

— * —

Почему с возрастом учащается встречаемость артериальной гипертензии?

О.Б.Поселюгина, Е.Б.Поселюгина, Нахед Аль-Гальбан
ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме

Цель исследования – изучить роль поваренной соли (ПС) в учащении артериальной гипертензии (АГ) с возрастом.

Материалы и методы. Обследованы 583 больных эссенциальной АГ 1–2-й степени в возрасте от 25 до 59 лет и 350 практически здоровых лиц – группа контроля. У них исследован порог вкусовой чувствительности к ПС, определялась суточная экскреция ионов натрия (Na) с мочой с последующим перерасчетом на граммы ПС, которую получил человек с пищей накануне исследования (в граммах).

Результаты. Оказалось, что в нарастающем с возрастом учащении АГ играет несомненную роль увеличение потребления ПС. При этом увеличение потребления ПС осуществляется непроизвольно и связано со снижением чувствительности вкусового анализатора к Na. Это, в свою очередь, может быть обусловлено как возрастной инволюцией вкусового анализатора, так и снижением его чувствительности в связи с большим потреблением ПС.

Заключение. С возрастом у больных АГ мероприятия по ограничению потребления ПС должны только усиливаться. Можно полагать, что в пожилом и старческом возрасте в лечении больных АГ относительно большую роль начинают играть мочегонные средства.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, поваренная соль.

Why occurrence of arterial hypertension with age becomes frequent?

O.B.Poseliugina, E.B.Poseliugina NAl-Galban

Summary

Research objective: to study a table salt (PS) role in arterial hypertension (AH) increase with age.

Material and methods. Examined 583 patients essential hypertension 1–2-th degree aged 25 to 59 years and 350 practically healthy persons – monitoring group. They investigated the threshold taste sensitivity to the PS (TTSPS) was determined daily urinary excretion of sodium ions with urine with the subsequent recalculation on the programme of the substation, which was received by the person with food in grams on the eve of research.

Results. It appeared that in increase of AG accruing with age plays an undoubted role increase in consumption of PS. Thus the increase in consumption of PS is carried out involuntarily and is connected with decrease in sensitivity of the flavoring analyzer to Na. It, in turn, can be caused both age involution of the flavoring analyzer, and decrease in its sensitivity in connection with big consumption of PS.

Conclusion. With age at sick AG of action for restriction of consumption of PS have to amplify only. It is possible to believe that at advanced and senile age in treatment of sick AG diuretics start playing rather big role.

Key words: arterial hypertension, salt.

Сведения об авторе

Поселюгина Ольга Борисовна – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии и профессиональных болезней ГБОУ ВПО ТГМА.

E-mail: poselubina@mail.ru

Поселюгина Елена Борисовна – врач-ординатор ГБОУ ВПО ТГМА

Нахед Аль-Гальбан – врач-ординатор ГБОУ ВПО ТГМА

Факт учащения с возрастом встречаемости среди населения артериальной гипертензии (АГ) является общеизвестным. И действительно, в возрасте 20–29 лет она встречается относительно редко, тогда как после 80 лет – практически у 90% обследованных [1–3]. Причина этого явления пока неизвестна. И нам в литературе не встретились серьезные подходы к решению этого вопроса, хотя и имеется указание, что у наблюдавшихся в течение 10 лет лиц вместе с повышением артериального давления (АД) наблюдалось и повышение потребления NaCl [4].

В настоящее время наиболее признанной причиной развития АГ является избыточное потребление (более 3–4 г/сут) NaCl [4–6]. Однако роль поваренной соли (ПС) в учащении АГ с возрастом остается неизученной.

Поставлена **цель** – изучить роль ПС в учащении АГ с возрастом.

Материал и методы

В стационаре обследованы 583 больных эссенциальной АГ 1–2-й степени в возрасте от 25 до 59 лет (232 мужчины, 351 женщина, средний возраст – 50 лет).

У них исследован порог вкусовой чувствительности к ПС (ПВЧПС) по методике R.Henkin и соавт. [7]. Для тести-

рования применяли набор из 12 разведений NaCl в концентрациях от 0,0025 до 5,12% (в каждой последующей пробирке концентрация увеличивалась в 2 раза). Раствор (1 капля) последовательно наносился на переднюю треть языка. За ПВЧПС принимали наименьшую концентрацию, при которой обследуемый ощущал вкус ПС. Исследование повторяли через 10 мин до получения двух совпадающих результатов.

К лицам со средним уровнем вкусовой чувствительности к ПС были отнесены те, у которых ПВЧПС составил 0,16% раствора NaCl. В зависимости от ПВЧПС все обследованные были разделены на 3 группы: 1-я – с низким ПВЧПС (чувствуют менее 0,16% раствора NaCl), 2-я – со средним ПВЧПС (0,16%) и 3-я – с высоким ПВЧПС (более 0,16%).

В день поступления в стационар методом пламенно-эмиссионной фотометрии у 213 больных определялась суточная экскреция ионов натрия с мочой. В дальнейшем путем пересчетов определяли количество ПС, которое получил человек с пищей в граммах накануне исследования, т.е. на привычной для него диете. Известно [8], что через почки выделяется 86% потребленного натрия, тогда как потеря его с потом и калом относительно мала. Всемирная орга-

Таблица 1. Распределение больных АГ в зависимости от возраста и ПВЧПС (M±m)

ПВЧПС	Возраст, лет			
	20–29 (n=17)	30–39 (n=150)	40–49 (n=295)	50–59 (n=121)
Средний показатель	0,15±0,07	0,20±0,04	0,28±0,05	0,50±0,09
p*		<0,05	>0,05	<0,05

*p – достоверность различий по отношению к предыдущей группе.

низация здравоохранения считает метод оценки потребления натрия по его экскреции «золотым стандартом» [9].

Контрольную группу (здоровые лица) составили 350 (110 мужчин, 240 женщин, средний возраст – 45 лет) практически здоровых лиц. Они имели оптимальный уровень АД – 120/80 мм рт. ст. и ниже. У всех определялись ПВЧПС и суточная экскреция ионов натрия с мочой.

Полученные в ходе исследования результаты накапливались в таблицах EXCEL-97 и обрабатывались с помощью статистических функций указанного приложения. Для количественных признаков в каждой из выделенных групп рассчитывались средняя величина (M) и ошибка репрезентативности. Межгрупповые различия оценивались с помощью критерия Стьюдента. Взаимосвязь между количественными признаками выявлялась с помощью корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что у здоровых лиц (контрольная группа) средний ПВЧПС составил $0,20 \pm 0,03\%$ раствора NaCl и не отличался у мужчин и женщин. У больных АГ он был существенно выше и составил в среднем $0,35 \pm 0,05\%$ ($p < 0,01$) и также не имел гендерных различий. При этом у здоровых лиц отчетливо доминировал низкий ПВЧПС (43%), тогда как среди больных АГ – высокий (47%).

В табл. 1 представлено распределение больных АГ в зависимости от возраста и ПВЧПС. Отчетливо видно, что в возрасте 20–29 лет у больных АГ имеется низкий ПВЧПС, он фактически соответствует таковому у здоровых лиц. С возрастом он отчетливо повышается, и после 50 лет ПВЧПС уже в 3 раза превышает показатель возраста 20–29 лет. Ранее нами было показано [10, 11], что ПВЧПС прямо связан с потреблением ПС.

При изучении у здоровых лиц показателей экскреции натрия с мочой и потребления ПС оказалось, что при низком ПВЧПС они потребляли в сутки $9,9 \pm 0,5$, среднем – $10,8 \pm 0,9$ и высоком ПВЧПС – $11,0 \pm 0,9$ г ($p > 0,05$).

В табл. 2 приведены данные суточной экскреции натрия с мочой и потребления ПС в граммах у больных АГ в зависимости от возраста и ПВЧПС. Хорошо видно, что с возрастом у больных АГ увеличивается экскреция натрия с мочой (потребление ПС). При этом указанное явление наблюдается при низком, среднем и высоком ПВЧПС.

Это дает основание полагать, что в нарастающем с возрастом учащении АГ играет несомненную роль увеличение потребления ПС. Следует также учесть, что увеличение потребления ПС в старших возрастных группах идет на фоне постепенного снижения функции почек, главного регулятора водно-электролитного баланса в организме. При этом увеличение потребления ПС осуществляется произвольно и связано со снижением чувствительности вкусового анализатора к Na. Это, в свою очередь, может быть обусловлено как возрастной инволюцией вкусового анализатора, так и снижением его чувствительности в связи с большим потреблением ПС. О правомочности последнего предположения свидетельствует наиболее значительный с возрастом рост потребления ПС у больных с высоким ПВЧПС.

Сказанное позволяет сделать вывод, что с возрастом у больных АГ мероприятия по ограничению потребления ПС должны только усиливаться. В литературе [1, 2] имеются указания, что в пожилом и старческом возрасте в лечении больных АГ относительно большую роль начинают играть мочегонные средства. Полученные данные дают основание солидаризироваться с высказанным мнением.

Выводы

1. С возрастом у больных АГ снижается чувствительность языка к ПС.
2. У больных АГ с возрастом идет постепенное увеличение потребления ПС.

Таблица 2. Суточная экскреция ионов натрия с мочой (ммоль/сут) и потребление ПС (г) у больных АГ в зависимости от возраста и ПВЧПС (M±m)

Возраст, лет	Суточная экскреция с мочой ионов натрия и ПС (в скобках)		
	Низкий ПВЧПС	Средний ПВЧПС	Высокий ПВЧПС
20–29 (n=43)	224±6,0 (13,0)	245±5,9 (14,2) $p_1 > 0,05$	247±5,6 (14,4) $p_1 > 0,05$
30–39 (n=73)	208±5,0 (12,1) $p > 0,05^*$	235±5,0 (13,6) $p > 0,05; p_1 < 0,01$	252±5,2 (14,6) $p > 0,05; p_1 < 0,01$
40–49 (n=71)	243±4,0 (14,1) $p < 0,01$	292±4,5 (17,0) $p < 0,01; p_1 < 0,01$	252±5,2 (14,6) $p < 0,01; p_1 < 0,01$
50–59 (n=26)	277±3,0 (16,1) $p < 0,05$	337±4,9 (19,6) $p < 0,01; p_1 < 0,01$	396±6,3 (23,0) $p < 0,01; p_1 < 0,01$
Итого (n=213)	250±4,7 (14,5)	270±4,5 (15,7)	300±5,0 (17,4)

* p – достоверность по отношению к вышестоящей группе; p_1 – достоверность к предшествующей группе.

Литература

1. Кардиология: руководство для врачей. Под ред. Р.Г.Оганова и И.Г.Фоминной. М.: Медицина, 2004; 848.
2. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни (сердечно-сосудистая система). М.: МЕДпресс-информ, 2011; 896.
3. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. AHA Statistical Update Heart Disease and Stroke Statistics-2010 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: e46–e215.
4. Carvalho JJ, Baruzzi RG, Howard PF et al. Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT Study. *Hypertension* 1989; 14: 238–46.
5. Stamler J, Elliott P, Dennis B et al. For the INTERMAR Research Group INTERMAR: background, aims, design, methods and descriptive statistics (nondietary). *J Hum Hypertens* 2003; 17: 591–608.
6. Cook NR, Guller JA, Obarzanek E et al. Long Term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885–95.

7. Henkin RG, Jill JR, Bartter FC. Studies on taste thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. *Clin Invest* 1963; 43: 727–35.
8. Holbrook JT, Patterson KY, Bodner JE et al. Sodium and potassium intake and balance in adults consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 786–93.
9. World Health Organization. Reducing salt intake in populations: report of a WHO forum and technical meeting, 5–7 October 2006, Paris, France. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2007.
10. Волков В.С., Поселюгина О.Б. Суточная экскреция ионов натрия с мочой и клинико-функциональные особенности заболевания у больных артериальной гипертензией. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2004; 3: 25–9.
11. Поселюгина О.Б. Повышение потребления поваренной соли и эпидемия артериальной гипертензии в России. *Вопр. питания*. 2008; 6: 28–31.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II в лечении артериальной гипертензии у пациентов с сопутствующей патологией: фокус внимания на кандесартан

Д.И.Трухан

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме

Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований позволяют рассматривать кандесартан в качестве важного компонента эффективной терапии у пациентов с артериальной гипертензией, в том числе пожилого возраста, а также с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и другой патологией в практике врача-кардиолога и врача первого контакта (терапевта и врача общей практики).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, кандесартан, Атаканд, Атаканд Плюс.

Angiotensin II receptor blockers in the treatment of arterial hypertension in patients with concomitant pathology: focus on candesartan

D.I.Trukhan

Summary

The results of numerous foreign and russian researches allow us to consider Candesartan as an important component of an effective therapy for patients with arterial hypertension, including the elderly, as well as with concomitant chronic heart failure, diabetes mellitus and other disorders in practice cardiologist and doctor of first contact (the therapist and general practitioner).

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, diabetes mellitus, candesartan, Atacand, Atacand Plus.

Сведения об авторе

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМА.
E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

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

В Российской Федерации в 2013 г., по данным Росстата [1], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (более 0,5 млн человек). В данной категории лидируют ишемическая болезнь сердца – ИБС (29%) и цереброваскулярные заболевания (17%). Основные факторы столь впечатляющей статистики смертности от сердечно-сосудистых проблем – артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз. Только 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сосуды и сердце, по идее, должны быть крепкими и неизношенными [1, 2].

В РФ АГ (88% случаев) и ИБС (59% случаев) относятся к основным причинам развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. Распространенность в популяции ХСН I–IV функционального класса (ФК) составляет 7% случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн человек) [3]. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого второго больного (49%), а ХСН фигурирует в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [4, 5].

АГ в РФ, несмотря на усилия врачей, ученых и органов управления здравоохранением, остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. По материалам обследования, проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», распространенность АГ в динамике даже несколько увеличилась с 39,5% до 40,8% [6, 7].

Выросла осведомленность больных АГ о наличии заболевания с 77,9% до 83,9–87,1%, несколько увеличилось и число пациентов, принимающих антигипертензивные препараты (АГП) с 59,4% до 69,5%. Однако контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне лишь 23,2% пациентов [6, 7].

АГ является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ является одним из основных факторов риска развития ССЗ и их осложнений, с другой – самостоятельным заболеванием [2, 8].

В патогенезе ССЗ важную роль играет активация двух нейрогуморальных систем организма: ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой (САС).

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

ров нарушается нормальная регуляция и начинают преобладать эффекты прессорных систем [2, 8].

Блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) нейтрализует влияние активации РААС на прогрессирование патологических процессов путем блокады рецепторов ангиотензина I-го типа (АТ₁-рецепторов) и при этом дублирует основные позитивные эффекты ИАПФ: на сосуды и сердце (антипролиферативное действие на миоциты и матрикс, антиапоптотическое действие), почечную фильтрацию и кровоток, эндотелиальную дисфункцию и ряд других.

Терапия БРА, сохраняя уровень циркулирующего АТ II, способствует меньшей частоте эффекта «ускользания» с ослаблением действия АПГ с течением времени, характерным для длительной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в связи со вторичным повышением уровня ренина и циркулирующего АТ II. БРА также могут нейтрализовать действие АТ II, образуя локально химазозависимыми путями, которые не контролируются ИАПФ.

Рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества артериальной гипертензии (ESH/ESC) 2013 г. по лечению АГ [9], как и предшествующие международные и российские рекомендации [10], подтверждают, что препараты 5 групп: диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ИАПФ и БРА – подходят для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, как в виде монотерапии, так и в виде определенных комбинаций (см. рисунок).

Из этих 5 основных групп препаратов БРА хотя и последние по времени появления, но отнюдь не «пятое колесо в телеге». БРА появились на фармацевтическом рынке в начале 90-х годов прошлого века и поначалу относились к резервным препаратам, «дублерам» ИАПФ при их непереносимости, прежде всего из-за развития кашля.

В настоящее время БРА является наиболее динамично развивающейся группой АГП. По мере накопления доказательной базы БРА сменили свой статус резервного препарата для лечения АГ и стали одним из основных классов лекарственных средств в современной кардиологии, доказавших свою эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у пациентов с АГ, ХСН, фибрилляцией предсердий, хронической болезнью почек, после инфаркта миокарда. Это позволило расширить показания для предпочтительного применения БРА [9, 10], в частности, к ним относятся АГ у пациентов: 1) с признаками гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ); 2) в сочетании с ХСН или бессимптомной дисфункцией ЛЖ; 3) в сочетании с микроальбуминурией (диабетического и недиабетического генеза); 4) с нарушением функции почек (снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин); 5) с постинфарктным кардиосклерозом; 6) с метаболическим синдромом и сахарным диабетом (СД); 7) с пароксизмами фибрилляции предсердий; 8) с ХСН при непереносимости ИАПФ (кашель).

Одним из наиболее изученных препаратов из группы БРА является кандесартан. Кандесартану циклексетил – бифениловое производное тетразола – является высоко-селективным и сильным БРА длительного действия. Кандесартану циклексетил в отличие от большинства других БРА является пролекарством. После приема внутрь кандесартану циклексетил в крови практически не определяется, поскольку во время всасывания в желудочно-кишечном тракте в результате деэстерификации он почти полностью превращается в активный БРА кандесартан.

Для кандесартана характерен ряд свойств, которые определяют его особенности. Кандесартан имеет очень высокий показатель селективности к АТ₁-рецепторам, который составляет более 10 000:1, что существенно выше, чем у лозартана (1000:1), телмисартана (3000:1) и ирбесартана (более 1000:1) [11–14]. Кандесартан прочно связывается с АТ₁-рецепторами и медленно диссоциирует из связи с ними.

По способности вытеснять АТ II из связи с АТ₁-рецепторами человека кандесартан превосходит другие БРА. Сила вытеснения АТ II у разных БРА убывает в следующей последовательности: кандесартан – активный метаболит лозартана (EXP-3174) – ирбесартан – лозартан [14, 15]. Избыток АТ II не вытесняет кандесартан из связи с АТ₁-рецепторами. Это дает основание предполагать, что кандесартан, как и некоторые другие БРА (валсартан и ирбесартан), вызывает необратимую (непреодолимую) блокаду АТ₁-рецепторов. Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами определяет его накопление в среде и повторное связывание с АТ₁-рецепторами.

Другим характерным свойством кандесартана является его высокая липофильность, позволяющая легко проникать в ткани и ослаблять эффекты активации не только циркулирующих, но и локальных (тканевых) компонентов РААС. Вследствие высокой липофильности и прочности связи с АТ₁-рецепторами кандесартан элиминирует из сосудистой стенки медленнее, чем из плазмы крови. Все эти особенности в итоге определяют и детерминируют клинические эффекты кандесартана, в частности его выраженное и длительное антигипертензивное действие [13, 16].

Кандесартан при АГ

Антигипертензивная эффективность кандесартана подтверждена в большом числе плацебо-контролируемых исследований. В этих исследованиях суточные дозы кандесартана колебались от 2 до 32 мг, что позволило наглядно продемонстрировать выраженный дозозависимый антигипертензивный эффект кандесартана и отсутствие гипотензии первой дозы [17–19]. Антигипертензивный эффект кандесартана в исследованиях наблюдался уже в течение первых 2 нед от начала терапии, а в полном объеме его реализация наступала через 4 нед. Антигипертензивный эффект кандесартана был аналогичен у женщин и мужчин, а также у пациентов моложе и старше 65 лет. Кандесартан был эффективен в снижении АД независимо от этнической принадлежности и расы [17, 18, 20].

Кандесартан успешно применялся для лечения АГ у пациентов с различной сопутствующей патологией. В одногодичном рандомизированном исследовании ALPINE [21] у пациентов с дислипидемией целевой уровень АД был достигнут у 65% пациентов в режиме монотерапии кандесартаном, при этом частота возникновения СД была в 8 раз ниже в сравнении с группой пациентов, получавших низкие дозы гидрохлоротиазида.

В исследовании CALM [22, 23] у пациентов с АГ и диабетической нефропатией была показана не только эффективность кандесартана в лечении АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с лизиноприлом, но и нефропротективный эффект препарата.

При прямом сравнении с лозартаном в исследованиях CARLOS [24], CLAIM II [25] и CANDLE [26] кандесартан оказался эффективнее в снижении диастолического (ДАД) и систолического АД (САД).

В другом многоцентровом исследовании сравнивали эффективность различных препаратов из группы БРА [27]. В начале исследования больные получали лечение среднетерапевтическими дозами лозартана и других БРА, а затем проводилась их замена на кандесартан в дозе 8 мг/сут. После смены терапии было отмечено дополнительное снижение офисного АД соответственно для ДАД и САД [27].

В метаанализе, включавшем результаты 12 рандомизированных клинических исследований, отмечено, что кандесартан не только превосходит лозартан в снижении ДАД и САД, но и частота положительного ответа на лечение и достижения эффективного контроля при лечении кандесартаном выше в сравнении с лозартаном. Серьезные нежелательные явления при лечении кандесартаном встречались реже, чем при терапии лозартаном [28].

В исследовании SATCH [29] на фоне антигипертензивной эффективности кандесартана у пациентов с АГ и

признаками гипертрофии ЛЖ было отмечено, что кандесартан в большей степени вызывает регрессию гипертрофии ЛЖ в сравнении с эналаприлом. Антигипертензивный эффект кандесартана в дозе 8–16 мг/сут у больных с АГ 1–2-й степени превосходил эналаприл и гидрохлоротиазид в суточных дозах 10–20 мг и 12,5–25 мг соответственно в плане снижения ДАД и САД [30].

В сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании эффективности и переносимости терапии кандесартаном в дозах 8–16 мг и амлодипином в дозах 5–10 мг оба препарата показали сопоставимую антигипертензивную эффективность, но в группе амлодипина были выявлено достоверно большее количество побочных эффектов и случаев отмены терапии из-за развития побочных эффектов [31].

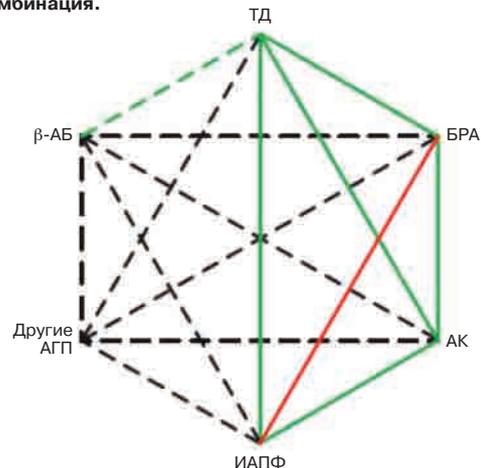
Важным преимуществом кандесартана в лечении АГ является сверхдлительность его действия – свыше 24 ч, что в клинической практике проявляется в большей эффективности кандесартана в снижении АД в ранние утренние часы в сравнении с амлодипином и другими БРА [27, 32]. Сверхдлительность антигипертензивного действия кандесартана актуальна и в случаях пропуска приема очередной дозы препарата. В такой клинической ситуации терапия кандесартаном позволяет сохранить нормальный уровень АД [33].

Еще одним плюсом кандесартана является благоприятное влияние препарата на САС, которое было продемонстрировано в исследовании CROSS [34], где на фоне терапии кандесартаном в суточной дозе 8 мг было отмечено снижение плазменной концентрации норадреналина и адреналина в сочетании со снижением симпатической активности нервов, иннервирующих мышцы.

Кандесартан при ХСН

В национальных [4, 5] и международных рекомендациях по ХСН отмечается «фирменная» особенность БРА – прекрасная переносимость при минимуме побочных эффектов. Кроме того, БРА крайне редко вызывают кашель и стандартно рекомендуются для лечения ХСН при непереносимости ИАПФ. Из группы БРА препаратом выбора является кандесартан, поскольку главной доказательной базой БРА являются результаты трех исследований, вошедших в программу CHARM: CHARM-Alternative [35], CHARM-Added [36], CHARM-Preserved [37], в которых изучались эффективность и безопасность применения кандесартана у пациентов с ХСН и сниженной или сохранной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [38].

Рекомендуемые комбинации АГП в соответствии с клиническими рекомендациями ESH/ESC 2013 г.
Зеленые сплошные линии – предпочтительные комбинации, зеленые пунктирные линии – целесообразные комбинации (с некоторыми ограничениями), черные пунктирные линии – возможные, но менее изученные комбинации, красная сплошная линия – нереконструируемая комбинация.



В исследовании CHARM-Alternative кандесартан сравнивался с плацебо у пациентов с ХСН, сниженной ФВ ЛЖ <40% и непереносимостью ИАПФ. В этом исследовании кандесартан достоверно снижал риск первичной конечной точки (смерть плюс госпитализации в связи с обострением ХСН) на 23% [35]. Ретроспективный анализ программы CHARM продемонстрировал достоверное снижение смертности и сердечно-сосудистых госпитализаций среди пациентов с классической ХСН и низкой ФВ (<40%) на фоне лечения кандесартаном. Снижение риска смерти составляло 33% после первого, 20% – после второго и 12% – после третьего года наблюдения, что очень близко к показателям, полученным в исследовании SOLVD [39] с «эталонным» ИАПФ эналаприлом (23% через год, 23% через два и 16% через три года терапии). Эффект кандесартана был доказан для больных с ХСН, большинство из которых уже получали и гликозиды, и диуретики, и β -адреноблокаторы, и антагонисты альдостерона, а часть – и ИАПФ, но не достигли состояния компенсации. Стартовая доза кандесартана при ХСН составляет 4 мг однократно в сутки, которая при стабильном АД и отсутствии осложнений удваивается каждые 3–5 дней до достижения дозировки 16 мг однократно в сутки. У больных с высоким уровнем АД максимальная дозировка – 32 мг однократно в сутки. При исходной гипотонии (САД менее 100 мм рт. ст.) терапию безопасно начинать с дозы 2 мг/сут [4].

Органопротективные эффекты кандесартана

В лечении пациентов с АГ важно не только достижение целевых уровней АД, но и защита органов-мишеней, что само по себе является самостоятельной целью терапии.

Метаболическая нейтральность и антидиабетогенное действие кандесартана наглядно продемонстрированы в рандомизированных исследованиях ALPINE [21], CHARM [35, 37, 38], SCOPE [40], НИJ-CREATE [41] и других [42], в которых оценивались длительные эффекты препарата. В исследовании CROSS [34] было отмечено, что при приеме кандесартана повышается чувствительность периферических тканей к инсулину.

Церебропротективное действие БРА обусловлено снижением негативных эффектов AT_1 -рецепторов на церебральный кровоток и стимуляцией способности AT_2 предотвращать возникновение острого нарушения мозгового кровообращения посредством взаимодействия с AT_2 -рецепторами. Церебропротективное действие кандесартана показано в целом ряде клинических и экспериментальных исследований [40, 43–46].

В исследовании SCOPE [40] показано, что применение кандесартана у пожилых пациентов с АГ связано со снижением риска развития фатального и нефатального инсульта по сравнению с другими АГП. Кандесартан снижал риск нефатального инсульта на 27,8% и общего количества инсультов – на 23,6%. Результаты исследования SCOPE продемонстрировали безопасность и пользу снижения АД в пожилом возрасте в аспекте профилактики инсультов. Терапия кандесартаном также обеспечивала медленные темпы снижения когнитивной функции, а число новых случаев деменции было очень низким для изучаемой возрастной группы.

В исследовании ACCESS [43] при назначении кандесартана в остром периоде ишемического инсульта отмечено значительное снижение суммарного показателя общей смертности и числа сердечно-сосудистых событий (на 47,5%) по сравнению с группой пациентов, которым кандесартан был назначен спустя неделю после перенесенного инсульта.

Отмечены фармакоэкономические преимущества применения кандесартана у пожилых пациентов с АГ для предотвращения развития нефатального инсульта мозга [47].

Нефропротективный эффект кандесартана, проявляющийся в уменьшении микроальбуминурии и соотношения альбумин/креатинин в моче, был продемонстрирован в исследовании CALM [22, 23] и ряде других [48–52] у

пациентов с диабетической нефропатией и недиабетическими заболеваниями почек.

Результаты исследования DIRECT [53, 54], основанного на применении кандесартана, открывают новые перспективы профилактики развития и прогрессирования диабетической ретинопатии (ДР) у больных СД типа 1 и 2. Кандесартан по сравнению с плацебо снижал риск первичного развития ДР у больных СД типа 1 и риск прогрессирования ДР у больных СД типа 1 и 2. Частота регрессии ДР у больных СД типа 2 достоверно увеличилась на 34%. Офтальмопротективный эффект кандесартана подтвержден и в экспериментальных исследованиях [55].

В упомянутом выше исследовании CHARM [38] у больных с симптомной ХСН, получавших современную терапию, назначение кандесартана приводило и к снижению относительного риска развития фибрилляции предсердий на 19% по сравнению с плацебо, а в подгруппе пациентов со сниженной ФВ также наблюдалось достоверное снижение риска возникновения фибрилляции предсердий на 22%. Применение кандесартана одновременно с пропafenоном приводит к более раннему наступлению медикаментозной кардиоверсии в сравнении с ИАПФ лизиноприлом [56].

На сегодняшний день кандесартан является одним из наиболее изучаемых лекарственных препаратов из группы БРА в клинических и экспериментальных исследованиях. Так, в ряде исследований отмечено, что применение кандесартана у пациентов с АГ при метаболическом синдроме улучшает показатели первичного гемостаза [57] и синдрома пероксидации [57, 58]. В нескольких исследованиях отмечается, что кандесартан в дозе 16 мг является эффективным средством для профилактики мигрени [59].

Все вышеуказанные в статье исследования были проведены с оригинальным препаратом кандесартана – Атаканд® компании «АстраЗенека», Швеция.

В целом ряде исследований был отмечен дополнительный антигипертензивный эффект при сочетании кандесартана с гидрохлоротиазидом [17, 19, 24, 48, 60–63], что послужило основанием к созданию комбинированного антигипертензивного препарата Атаканд® Плюс.

В условиях численного возрастания и утяжеления контингента пациентов с АГ, их постарения, наличия множества сопутствующих заболеваний применение БРА в целом и кандесартана в частности является действительно рациональным, эффективным и безопасным способом многолетнего лечения пациентов, сохранения их жизни и предупреждения осложнений [19, 47, 49, 61, 64–68].

Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований позволяют рассматривать оригинальный препарат кандесартана Атаканд® и Атаканд® Плюс в качестве важного компонента эффективной терапии у пациентов с АГ, в том числе пожилого возраста, а также с сопутствующей ХСН, СД и другой патологией в практике врача-кардиолога и врача первого контакта (терапевта и врача общей практики).

Литература

- 1 Демографический ежегодник России. 2013. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm
- 2 Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Системные гипертензии. 2014; 1: 73–7.
- 3 Фомин И.В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? Сердце. 2007; 6 (3): 1–6.
- 4 Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472.
- 5 Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная Недостаточность. 2010; 11 (57): 1–62.
- 6 Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50.

7. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач.* 2009; 12: 39–42.
8. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Кардиология. Реферативная. М.: Медицинское информационное агентство, 2013.
9. Рекомендации Европейского общества по АГ. 2013. URL: <http://gipertonik.ru/recommendation-european-society>
10. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). 2010. Системные гипертензии. 2010; 3: 6–26.
11. Hubner R, Hogemann AM, Sunzel M, Riddell JC. Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl. 2): S19–S25.
12. Inada Y, Ojima M, Kanagawa R et al. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil – possible mechanisms of long-term antihypertensive action. *J Hum Hypertens* 1999; 13 (Suppl. 1): S75–S80.
13. Unger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil. *Blood Pressure* 2000; 9 (Suppl. 1): 14–8.
14. Vauquelin G, Fierens FL, Verbeijen I et al. Distinctions between non-peptide angiotensin II AT1-receptor antagonists. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001; 2 (Suppl. 1): S24–S31.
15. Unger T. Inhibiting renin-angiotensin in the brain: the possible therapeutic implications. *Blood Pressure* 2001; 10 (Suppl. 1): 12–6.
16. Van Lier JJ, van Heiningen PN, Sunzel M. Absorption, metabolism and excretion of 14C-candesartan and 14C-candesartan cilexetil in healthy volunteers. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl. 2): S27–S28.
17. Кобалава ЖД, Склизкова ЛА, Тараната Н.П. Обоснование, опыт и перспективы применения кандесартана цилексетила. *Клин. фармакология и терапия.* 2001; 1: 92–6.
18. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253–87.
19. Остроумова ОД, Бондарев О.В., Гусева Т.Ф. Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2014; 2: 62–6.
20. Sakima A, Kita T, Nakada S et al. Diuretics enhance effects of increased dose of candesartan on ambulatory blood pressure reduction in Japanese patients with uncontrolled hypertension treated with medium-dose angiotensin II receptor blockers. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36 (1): 40–5.
21. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden efficacy Evaluation (ALPINE) study. *J Hypertens* 2003; 21: 1563–74.
22. Morgensen E, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Brit Med J* 2000; 321: 1440–4.
23. 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.
24. Koenig W. Comparison of the efficacy and tolerability of combination tablets containing candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide or losartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. Results of the CARLOS-Study. *Clin Drug Invest* 2000; 19: 239–46.
25. Vidt DG, White WB, Ridley E et al. and the CLAIM Study investigators. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan: CLAIM Study II. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 475–80.
26. 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.
27. 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.
28. Zhenfeng Z, Huilan S, Juyua J 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.
29. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293–300.
30. Malmqvist K, Kaban T, Dahl M. Angiotensin II type 1 (AT1) receptor blockade in hypertensive women: benefits of candesartan cilexetil versus enalapril or hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 2000; 13 (5 Pt 1): 504–11.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003; 21: 1761–9.
35. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362 (9386): 772–6.
36. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensin-convertingenzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362 (9386): 767–71.
37. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362 (9386): 777–81.
38. Pfeffer MF, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: CHARM-Overall program. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
39. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926–31.
40. Litbrel H, Hansson L, Elmfeldt D et al. The Study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
41. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. HJ-CREATE Investigators. Angiotensin II receptor blockerbased vs. nonangiotensin II receptor blockerbased therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009; 30: 1203–12.
42. Ono Y, Mizuno K, Takahashi M et al. Suppression of advanced glycation and lipoxidation end products by angiotensin II type-1 receptor blocker candesartan in type 2 diabetic patients with essential hypertension. *Fukushima J Med Sci* 2013; 59 (2): 69–75.
43. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–703.
44. Isbrat T, Pillai B, Ergul A et al. Candesartan reduces the hemorrhage associated with delayed tissue plasminogen activator treatment in rat embolic stroke. *Neurochem Res* 2013; 38 (12): 2668–77.
45. Soliman S, Isbrat T, Pillai A et al. Candesartan induces a prolonged proangiogenic effect and augments endothelium-mediated neuroprotection after oxygen and glucose deprivation: role of vascular endothelial growth factors A and B. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 349 (3): 444–57.
46. Barakat W, Safwet N, El-Maraghy NN, Zakaria MN. Candesartan and glycyrrhizin ameliorate ischemic brain damage through downregulation of the TLR signaling cascade. *Eur J Pharmacol* 2014; 724: 43–50.
47. Белоусов ЮБ, Белоусов ДЮ, Бекетов АС. Клинико-экономический анализ применения кандесартана у пожилых пациентов с артериальной гипертензией для предотвращения нефатального инсульта мозга. *Болезни сердца и сосудов.* 2009; 3: 22–7.
48. Morgensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000; 321: 1440–4.
49. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М. Возможности обеспечения нефропротекции на фоне блокады рецепторов ангиотензина II кандесартаном у больных артериальной гипертензией. *Cons. Med. (Прил.)*. 2004; 1: 3–4.
50. Bramlage P, Schönrock E, Odoj P. Metabolic effects of an AT1-receptor blockade combined with HCTZ in cardiac risk patients: a non interventional study in primary care. *BMC Cardiovasc Disord* 2008; 8: 30.
51. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Колос И.П. и др. Эффективность применения кандесартана при гипертонической болезни и при нефрогенной артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008; 7: 34–8.
52. Преображенский Д.В., Патарая С.А. Кандесартан – блокатор AT1-ангиотензиновых рецепторов длительного действия: особенности фармакологии и опыт клинического применения. *Cons. Med.* 2006; 11: 117–25.
53. Sjolie AK, Porta M, Parving HH et al. The Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005; 6 (1): 25–32.
54. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш. Блокада ренин-ангиотензиновой системы в профилактике и лечении диабетической ретинопатии: результаты исследования DIRECT. *Cons. Med.* 2008; 9.

55. Torres RJ, Luchini A, Torres RR et al. Effect of candesartan on the expression of sclera-choroidal intercellular adhesion molecule-1 in hypercholesterolemic models. *Clinics (Sao Paulo)* 2014; 69 (2): 145–9.
56. Долгих В.Т., Наумов Д.В., Ахмедов В.А., Дворников В.Э. Тактика профилактики фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии. *Клиническая медицина*. 2009; 10: 17–9.
57. Толмачев В.В., Симоненко В.В., Медведев И.Н. Динамика активности первичного гемостаза у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме на фоне лечения кандесартаном. *Клиническая медицина*. 2011; 3: 35–8.
58. Патон Л.И., Мусихина Н.А., Петелина Т.И. и др. Клиническая эффективность кандесартана и его влияние на упругость сосудистой стенки, липидный профиль и процессы перекисного окисления липидов у женщин с метаболическими нарушениями в период менопаузы. *Мед. альманах*. 2011; 3: 103–7.
59. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* 2013; 34 (7): 523–32.
60. Sever P, Holzgreve H. Long-term efficacy and tolerability of candesartan cilexetil and losartan in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13 (Suppl. 1): S69–S73.
61. Остроумова О.Д., Средняков А.В., Смоляруч Е.А. Комбинация антагониста рецепторов к ангиотензину II с диуретиком: эффективность, безопасность, показания к назначению. *Системные гипертензии*. 2010; 4: 21–4.
62. Setiawati A, Poban T. Safety and effectiveness of candesartan and candesartan/HCT fixed dose combination in patients with hypertension. *Acta Med Indones* 2013; 45 (3): 193–201.
63. Bramlage P, Buback H, Zemmrich C. Candesartan cilexetil 32 mg/hydrochlorothiazide 25 mg in unselected patients with high or very high cardiovascular risk: efficacy, safety, and metabolic impact. *Clin Drug Invest* 2014; 34 (4): 241–9.
64. Скибицкий В.В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: возможности и преимущества терапии антагонистами рецепторов к ангиотензину II. *Cons. Med.* 2007; 9: 34–40.
65. Чазова И.Е. Место блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа в современной терапии артериальной гипертензии. *Cons. Med.* 2008; 11: 11–4.
66. Драпкина О.М., Дикур О.Н. Кандесартан в профилактике сердечно-сосудистых катастроф: акцент на предупреждение инсульта катастроф: акцент на предупреждение инсульта. *Системные гипертензии*. 2009; 4: 66–9.
67. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справ. поликлин. врача*. 2013; 5: 21–6.
68. Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. *Системные гипертензии*. 2013; 2: 13–8.

Современные возможности монотерапии артериальной гипертензии при коморбидной патологии

Г.Н.Гороховская, В.Л.Юн

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

Резюме

В данной статье рассматривается современный подход к лечению артериальной гипертензии, которая является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в развитых странах мира и характеризуется большой распространенностью, высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и встречаемостью наряду с коморбидными заболеваниями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, сахарный диабет, β-адреноблокаторы, бисопролол, Бидоп.

Modern opportunities of monotherapy in patients with arterial hypertension associated with comorbid disorders

G.N.Gorokhovskaya, V.L.Yun

Summary

This article examines the modern approach to the treatment of arterial hypertension as one of the most important medical and social problems in the developed world, characterised by a high prevalence high risk of cardiovascular complications and occurrence along with comorbid diseases.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular disease, coronary heart disease, chronic heart failure, myocardial infarction, stroke, diabetes, β-adrenoblockers, bisoprolol, Bidop.

Сведения об авторах

Гороховская Галина Николаевна – д-р. мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, ГКБ №40
Юн Виктория Львовна – ассистент каф. госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, ГКБ №40.

E-mail: yun-vika@rambler.ru

Введение

В настоящее время благодаря многочисленным международным исследованиям доказана связь между уровнем артериального давления (АД) и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), мозговых инсультов, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сердечно-сосудистой и общей смертности [1–6]. Метаанализ S.MacMahon и соавт., основанный на результатах 9 проспективных исследований, включивших в общей сложности более 400 тыс. больных, еще раз подтвердил, что вероятность развития ИБС находится в прямой линейной зависимости от уровня как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) АД. Международное общество по изучению артериальной гипертензии (АГ) и Европейское общество кардиологов рекомендуют относить больного, страдающего одновременно гипертонической болезнью и ИБС, к группе очень высокого риска [8].

Одним из тяжелых последствий сердечно-сосудистых заболеваний является ХСН. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность клинически выраженной ХСН среди населения России достигает 5,5%, что в 3–10 раз больше, чем в европейских странах [9]. Если добавить пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), то этот показатель возрастет до 11,7%, что соответствует 16 млн человек.

Распространенным осложнением ИБС является нарушение ритма. Желудочковые нарушения ритма могут послужить причиной внезапной смерти у пациентов с ХСН.

АГ и ИБС усугубляют течение заболевания и увеличивают риск развития ИМ и мозгового инсульта. В настоящее время все чаще встречается одновременное сочетание ИМ и инфаркта головного мозга. В современной литературе изменения головного мозга при острой коронарной патологии получили название цереброкоронарного синдрома, и, наоборот, возникновение ишемиче-

ского инсульта у больного с острым ИМ называется кардиоцеребральным синдромом [10].

Распространенность АГ у больных сахарным диабетом (СД) типа 2 выше, чем в общей популяции. При СД типа 2 развитие АГ в 80% случаев предшествует возникновению заболевания. Наиболее часто у этих больных выявляется эссенциальная гипертензия, которая указывает на синдром инсулинорезистентности. Наличие АГ значительно увеличивает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при СД типа 2. Повышенное АД ассоциируется с 2–3-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных СД типа 2 по сравнению с лицами без диабета.

Таким образом, важнейшими задачами современной медицины являются снижение АД до целевого уровня, коррекция факторов риска, защита органов-мишеней и лечение коморбидных заболеваний. В соответствии с этими рекомендациями одним из основных антигипертензивных классов являются β -адреноблокаторы (β -АБ), гипотензивный эффект которых, по данным многочисленных исследований, не уступает ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторам рецепторов ангиотензина II, антагонистам кальция и диуретикам.

К основному механизму действия β -АБ относится то, что они являются конкурентными антагонистами катехоламинов, т.е. норадреналина (основного медиатора симпатической нервной системы) и адреналина (основного гормона мозгового слоя надпочечников) в отношении β -адренергических рецепторов. β -АБ неоднородны по своим фармакологическим эффектам, а объединяет препараты этого класса наличие конкурентного антагонизма в отношении β_1 -адренорецепторов. Отличаются они друг от друга способностью одновременно блокировать β_2 -адренорецепторы (неселективные β -АБ) и наличием или отсутствием собственной (внутренней) симпатомиметической активности, т.е. способности наряду с блокадой стимулировать β -адренорецепторы. Некоторые из новых β -АБ обладают конкурентным антагонизмом в отношении β -адренорецепторов. Неселективные β -АБ в равной степени воздействуют на два типа β -адренорецепторов. Селективная блокада β_1 -адренорецепторов является относительным и дозозависимым свойством, т.е. по мере увеличения дозы селективных β -АБ соотношение заблокированных β_1 - и β_2 -адренорецепторов сокращается.

Сегодня чаще применяются кардиоселективные представители, такие как бисопролол, имеющий длительный период полувыведения, что дает возможность однократного применения в течение суток, высокую биодоступность, меньшую вероятность развития таких осложнений, как бронхоспастический синдром при хронических obstructивных заболеваниях легких, вазоконстрикция при периферическом атеросклерозе, нарушение гликогенеза у больных СД, связанные с высокой степенью блокады β_2 -адренорецепторов [7].

Клиническая эффективность доказана результатами многочисленных крупных исследований, что отражается в международных рекомендациях.

АГ и β -АБ

В результате наличия мощной доказательной базы в отношении положительного влияния β -АБ на прогноз заболевания (исследования MRC, IPPPSH, NAPPHY, MAPHY, STOP-Hypertension-2, INVEST, NORDIL) они остаются препаратами 1-й линии для лечения АГ наряду с другими гипотензивными средствами [1]. В ряде клинических исследований продемонстрирован хороший гипотензивный эффект бисопролола. Было показано, что длительность действия бисопролола составляет не менее 24 ч. Эффективные дозы бисопролола при АГ – от 5 до 10 мг, хотя в некоторых исследованиях использовались дозы в 20 и даже 40 мг [11, 12]. Достаточно много исследований, посвященных сравнительному изучению эффективности бисопролола и других гипотензивных препаратов. По способности сни-

жать АД бисопролол по крайней мере не уступает таким β -АБ, как атенолол и метопролол. Двойное слепое рандомизированное исследование BISOMET показало, что бисопролол, как и метопролол, снижает АД в покое, однако значительно превосходит метопролол по влиянию на САД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) при физической нагрузке. Таким образом, бисопролол более эффективен, чем метопролол, при лечении АГ, особенно у пациентов, ведущих активный образ жизни. Кроме того, сравнительные исследования показали, что бисопролол более эффективен, чем атенолол, у пожилых пациентов и курильщиков [11, 13]. Гипотензивный эффект бисопролола не уступал таковому дигидропиридиновых антагонистов кальция. В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании, длившемся 8 нед, было показано, что бисопролол, назначаемый в дозе 10–20 мг/сут, обладает таким же эффектом, как и нифедипин пролонгированного действия, назначаемый по 20–40 мг 2 раза в сутки. При этом переносимость бисопролола была существенно лучше, чем переносимость нифедипина [11, 14]. Исследование по сравнению эффективности бисопролола (10 мг/сут) и ИАПФ эналаприла (20 мг/сут) с участием 57 больных с мягкой и умеренной АГ, показало, что бисопролол обладает несколько более выраженной гипотензивной активностью. АД в положении лежа при приеме бисопролола снизилось со $163 \pm 2 / 102 \pm 1$ до $144 \pm 3 / 86 \pm 1$ мм рт. ст., а при приеме эналаприла – со $163 \pm 2 / 102 \pm 1$ до $148 \pm 3 / 90 \pm 1$ мм рт. ст. Частота побочных эффектов была больше при приеме эналаприла. И тот и другой препарат положительно влияли на показатели качества жизни, причем различий между ними в этом выявлено не было. Важно, что бисопролол давал достаточно равномерный эффект: соотношение пикового эффекта к конечному при применении бисопролола составило около 91,2%, что существенно больше, чем при применении атенолола (31%) [11]. Показана также способность бисопролола вызывать обратное развитие гипертрофии ЛЖ. В сравнительном рандомизированном исследовании, продолжавшемся 6 мес, бисопролол, назначаемый в дозе 10–20 мг/сут, вызвал достоверное уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ (на 11%), существенно не отличаясь по этому действию от эналаприла, назначаемого в дозе 20–40 мг/сут [15].

ИБС и β -АБ

Эффективность β -АБ при ИБС связана с тем, что они способны снижать потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения ЧСС и САД. Они повышают переносимость больными физической нагрузки, задерживают развитие стенокардического приступа и, возможно, предотвращают развитие ИМ и аритмий.

Высокая профилактическая эффективность β -АБ после ИМ установлена в нескольких контролируемых исследованиях. Результаты метаанализа применения β -АБ, антагонистов кальция и нитратов при стабильной стенокардии (данные анализа 90 статей, опубликованных между 1966 и 1997 г.) показали, что длительный прием β -АБ снижает смертность после ИМ [16].

По сводным данным 25 выборочных исследований, при длительном применении β -АБ у больных с ИБС, перенесших ИМ, общая смертность снижается на 22%, частота внезапной смерти – на 32%, частота нефатального повторного ИМ – на 27%. Наибольший кардиопротективный эффект достигается при назначении β -АБ в первые часы или сутки после развития ИМ [17–19].

Одно из наиболее интересных и масштабных исследований, посвященных эффективности β -АБ при ИБС, проведено в США [19]. В это исследование были включены 201 572 пациента, у которых оценивали риск смерти в течение двух лет после перенесенного ИМ. Оказалось, что лишь 34,3% из них были назначены β -АБ. Смертность среди больных, получавших β -АБ, оказалась на 40% ниже [17, 19]. Таким образом, необходимость назначения β -АБ при ИБС не вызывает сомнений.

В исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study), включившем 330 пациентов, было показано, что назначение бисопролола более эффективно для устранения эпизодов ишемии миокарда, чем назначение нифедипина пролонгированного действия [20].

Бисопролол возможно применять также для лечения синусовой тахикардии, суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии [21]. В целом ряде клинических испытаний анализировалась эффективность применения бисопролола для удержания синусового ритма после электрической кардиоверсии у больных с персистирующей мерцательной аритмией [22, 23], для профилактики рецидивирования пароксизмов фибрилляции предсердий [24], в том числе у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование [25, 26], и у пациентов с ХСН [27]. Было установлено, что бисопролол оказывает отчетливое противоритмическое действие, сопоставимое с эффектом других антиаритмиков, таких как амиодарон и соталол.

ХСН и β -АБ

Механизм благоприятного влияния β -АБ на клиническое течение ХСН связан с уменьшением дисфункции и смерти кардиомиоцитов путем некроза и апоптоза, уменьшением числа гибернирующих кардиомиоцитов, улучшением показателей гемодинамики за счет увеличения зон сокращающегося миокарда, повышением плотности и аффинности β -адренорецепторов, которая резко снижена у больных с ХСН. β -АБ уменьшают гипертрофию миокарда, снижают ЧСС, уменьшают степень ишемии миокарда в покое и при физической нагрузке, оказывают антифибрилляторное действие, что снижает риск внезапной смерти. Таким образом, наряду с улучшением прогноза β -АБ уменьшают степень ремоделирования сердца, т.е. оказывают кардиопротективное действие, что позволяет замедлить прогрессирование декомпенсации и число госпитализаций [1].

В настоящее время терапия β -АБ для пациентов с ХСН признана жизненно необходимой и при отсутствии противопоказаний (атриовентрикулярная блокада не ниже 2-й степени, клинически значимая тахикардия ЧСС < 48 уд/мин, бронхоспастические заболевания, индивидуальная непереносимость) должна проводиться в обязательном порядке. В то же время наличие хронического обструктивного бронхита, осложняющего течение ХСН, не является абсолютным противопоказанием к назначению β -АБ. Каждый случай требует индивидуального подхода, при этом необходимо сделать попытку к назначению β -АБ, начиная с малых доз, придерживаться медленного титрования [1].

Метаанализ результатов клинических испытаний CIBIS и CIBIS II показал существенное снижение общей смертности (на 29,3%; 95% доверительный интервал 17–40%; $p=0,00003$), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной смерти, а также частоты повторных госпитализаций [28]. Результаты исследований CIBIS и CIBIS II (а также ряда иных клинических испытаний) легли в основу рекомендаций по лечению ХСН, в соответствии с которыми β -АБ следует назначать только на фоне терапии ИАПФ. Вместе с тем назначению бисопролола зачастую препятствует АГ.

Исследование CIBIS III (многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, участниками которого были 1010 пациентов) [29] продемонстрировало, что применение β -АБ в начале лечения ХСН по крайней мере равноценно использованию ИАПФ (эналаприла), а возможно, и имеет преимущества перед ним. Согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН (2007 г.) в клинических ситуациях при сочетании выраженной тахикардии и невысокого АД (когда применение ИАПФ, и β -АБ затруднено) терапию можно начать с селективного β_1 -АБ бисопролола с последующим присоединением ИАПФ. Наиболее оправдан такой порядок действий при низкой исходной фракции выброса – менее 28%.

В исследовании BISEX (Bisoprolol Experience) была продемонстрирована возможность лечения бисопрололом



ХСН II–III функционального класса в амбулаторных условиях врачами первичного звена. Бисопролол добавляли к терапии ИАПФ и диуретиками, начальная доза составляла 1,25 мг/сут, затем ее постепенно увеличивали, стараясь достичь целевой дозы 10 мг/сут. Оказалось, что у 61% больных было возможно использовать бисопролол по крайней мере в дозе 7,5 мг/сут. Добавление бисопролола к терапии способствовало существенному улучшению клинического состояния больных, функциональный класс стенокардии напряжения снизился в среднем с 2,4 до 1,8 через 24 нед после начала терапии бисопрололом [30].

Цереброваскулярные расстройства и β-АБ

АГ является основным фактором риска развития когнитивных расстройств и деменции. Для профилактики и лечения этих осложнений необходимо снижать АД (особенно САД) до целевых уровней менее 140/90 мм рт. ст. (оптимальное АД – 130–139/80–85 мм рт. ст.). Темпы снижения АД должны быть осторожными и адекватными. Для этого рекомендуется применение пролонгированных препаратов, которые не только контролируют АД, но и обладают органопротективными свойствами, оказывая профилактическое и лечебное влияние на когнитивные расстройства и деменцию [31].

Крупномасштабные контролируемые международные исследования (MOSES, ASCOT, PROGRESS, LIVE и др.) доказали, что антигипертензивная терапия β-АБ, тиазидными диуретиками или их комбинацией, ИАПФ, антагонистами кальция II–III поколения, блокаторами рецепторов ангиотензина II снижает риск инсультов в среднем на 40%, без четкой демонстрации преимуществ какого-либо класса антигипертензивных препаратов. Согласно клиническим рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010 г.) пациентам с АГ предпочтительно назначать высокоселективные β-АБ. Исследования свидетельствуют о важности самого факта снижения АД у больных АГ в профилактике инсультов и развитии когнитивных нарушений [31–33]. Длительная антигипертензивная терапия способна восстановить нарушенную ауторегуляцию мозговых сосудов на более ранних стадиях, в то время как на далеко зашедших стадиях АГ и гипертонической энцефалопатии возможности резко снижены. У больных гипертонической энцефалопатией II–III стадии, особенно пожилого возраста, рекомендуется достигать умеренного, но стабильного снижения АД на 15–20% от исходного уровня. По мере адаптации больного к достигаемому уровню АД возможно дальнейшее постепенное снижение давления, которое должно стремиться к целевому уровню. Первый период постепенного снижения АД у отдельных больных может достигать 6 мес. Лечение этих больных целесообразно проводить совместно с неврологом [31].

Метаболическое действие и β-АБ

До недавнего времени проблемой при лечении группой β-АБ было их неблагоприятное метаболическое действие (нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия), поэтому не рекомендуется назначать β-АБ лицам с метаболическим синдромом и высоким риском развития СД, особенно в сочетании с тиазидными диуретиками. А при выборе комбинации β-АБ с диуретиком необходимо использовать сочетание бисопролола, карведилола или небиволола с гидрохлоротиазидом в дозе не более 6,25 мг/сут или индапамидом.

Исследования с участием больных СД, проведенные с бисопрололом, показали, что благодаря высокой селективности препарат не оказывает существенного влияния на углеводный и липидный обмен и может применяться при лечении больных СД [34]. Под влиянием терапии бисопрололом не происходит существенного снижения скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока. Отсутствует опасность возникновения синдрома отмены после внезапного прекращения его приема [35].

Заключение

Бисопролол является высокоселективным эффективным β₁-АБ, имеющим уникальные липолипофильные свойства, длительный период полувыведения и связанный с этим удобный однократный режим дозирования, хороший профиль переносимости, что позволяет рекомендовать данный препарат для широкого использования. В настоящее время бисопролол является одним из наиболее часто назначаемых β-АБ во всем мире.

Уникальные фармакокинетические свойства позволяют применять его при лечении широкого круга больных с патологией сердечно-сосудистой системы и коморбидными заболеваниями.

Роль β-АБ в кардиологии остается очень высокой. Их способность замедлять прогрессирование болезни, число госпитализаций и улучшать прогноз декомпенсированных больных не вызывает сомнений. При выборе β-АБ следует отдавать предпочтение современным представителям этого класса. На данный момент доказана клиническая эквивалентность оригинального бисопролола и препарата Бидоп® (Гедеон Рихтер). По данным Т.К.Чернявской [36], препарат Бидоп® оказался полностью терапевтически эквивалентен оригинальному бисопрололу. В группе пациентов с АГ 1–2-й степени целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. достигли 72,5%, получавших Бидоп® и 72%, получавших оригинальный бисопролол. Побочных эффектов не возникло за 16 нед наблюдения ни в одной группе пациентов. При одинаковой терапевтической эффективности стоимость терапии Бидопом была ниже.

Согласно многоцентровому исследованию К.В.Протова и соавт. [37], доказана высокая антиангинальная и антигипертензивная эффективность бисопролола как оригинального препарата, так и препарата Бидоп®. Число больных с достигнутым целевым АД в группах, получавших Бидоп® и оригинальный препарат, статистически достоверно не различалось. Бидоп® в эффективной дозе (урежение пульса в покое менее 60 уд/мин) вызывал у больных с ИБС статистически достоверное увеличение продолжительности нагрузки при проведении пробы с физической нагрузкой, уменьшение признаков ишемии миокарда, а также существенное урежение приступов стенокардии. Результаты исследования позволили сделать вывод о клинической эквивалентности препарата Бидоп® и оригинального бисопролола по безопасности, антиангинальному и противогипертензивному эффектам.

В настоящее время существует огромное количество препаратов, при выборе которых часто возникают затруднения у врачей, но необходимо всегда учитывать, что препарат должен быть эффективным и безопасным, снижать риск и частоту осложнений, положительно влиять на клинические проявления заболевания и улучшать качество жизни больных. Всеми этими свойствами обладает препарат Бидоп®, выпускаемый компанией «Гедеон Рихтер».

Литература

1. Гороховская Г.Н., Петина М.М., Николау Е.Г., Мартынов А.И. Современный взгляд на место β-блокаторов в лечении артериальной гипертензии с сопутствующей сердечной недостаточностью. Системные гипертензии. 2009; 1: 14–7.
2. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002.
3. Stamler J, Neaton J, Wentworth D. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. *Hypertension* 1993; 13: 2–12.
4. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–74.
5. Kannel WB. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 83–90.
6. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13 (1 Pt 2): 3S–10S.
7. Берткин А.Л., Скотников А.С. Исследование терапевтической эквивалентности селективных β-блокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Сердечная недостаточность*. 2012; 13 (2): 118–24.

8. Guidelines Subcommittee. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
9. Фоми́н И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006; 7 (3): 112–5.
10. Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM et al. A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: a perspective from the United States. *Cardiology* 2003; 100: 61–6.
11. Джагани НА. Место β-адреноблокаторов в терапии артериальной гипертензии с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью. *Рус. мед. журн.* 2010; 18 (3): 127–30.
12. Метелица В.И., Горбунов В.М., Дуда С.Г. и др. Коэффициент конечный эффект/низовый эффект в оценке антигипертензивного действия трех БАБ с помощью 24-часового мониторинга АД. *Кардиология*. 1995; 12.
13. Neutel JM, Smith D, Ram VS et al. Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black and nonblack) using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Cardiol* 1993; 72: 41–6.
14. Amabile G, Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl. M): 65–9.
15. Breed J, Ciampicotti R, Tromp G et al. Quality of life perception during antihypertensive treatment: a comparative study of bisoprolol and enalapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 750–5.
16. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. *Кардиология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
17. Жигарева И.П., Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Роль бисопролола в лечении стабильной стенокардии. *Болезни сердца и сосудов*. 2008; 4.
18. Конахина И.П. Эффективность нового β-адреноблокатора с вазодилатирующими свойствами карведилола у больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
19. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *New Eng J Med* 1998; 339 (8): 489–96.
20. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28 (1): 20–4.
21. Sugimoto T, Hayakawa H, Osada H et al. Clinical evaluation of bisoprolol in the treatment of extrasystoles and sinus tachycardia: an interim report. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 1): S171–4.
22. Katrišis DG, Panagiotakos DB, Karvouni E et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92 (9): 1116–9.
23. Plewan A, Lebmann G, Ndrepepa G et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J* 2001; 22 (16): 1504–10.
24. Işığıro H, Ikeda T, Abe A et al. Antiarrhythmic effect of bisoprolol, a highly selective beta1-blocker, in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int Heart J* 2008; 49 (3): 281–93.
25. Sleilaty G, Madi-Jebara S, Yazigi A. Postoperative oral amiodarone versus oral bisoprolol as prophylaxis against atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized trial. *Int J Cardiol* 2009; 137 (2): 116–22.
26. Bebmans S, Tóssios P, Homedan H et al. Effect of prophylactic bisoprolol plus magnesium on the incidence of atrial fibrillation after coronary bypass surgery: results of a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (8): 1443–50.
27. Терещенко С.Н., Утеишев Ю.А., Морозова М.Н. и др. Влияние бисопролола и сotalола на клинический статус пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии и хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2007; 47 (1): 22–7.
28. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M et al. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies – CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*. *Am Heart J* 2002; 143 (2): 301–7.
29. Dobre D, van Veldhuisen DJ, Gouder MA et al. Clinical effects of initial 6 months monotherapy with bisoprolol versus enalapril in the treatment of patients with mild to moderate chronic heart failure. Data from the CIBIS III Trial. *Cardiovasc Ther* 2008; 22 (5): 399–405.
30. Schuchert A. BISEX Investigators. Effects of bisoprolol treatment for chronic heart failure initiated and followed up by primary care physicians. *Eur J Heart Failure* 2005; 7: 604–11.
31. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Маркова Л.И. Эффективность бета-адреноблокаторов в контроле артериальной гипертензии у больных с цереброваскулярными расстройствами. *Трудный пациент*. 2014; 12 (3): 8–13.
32. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospective randomized overview of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
33. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации ВНОК (третий пересмотр). 2010.
34. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Батурина А.М., Зыкова А.А. β-Адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом: противопоказание или препараты выбора? *РМЖ*. 2002; 10: 446–9.
35. Молодан В.И., Молодан Д.В. Применение β-блокатора бисопролола при лечении артериальной гипертензии. *Провизор*. 2008; 5: 72–6.
36. Чернявская Т.К. Системные гипертензии. 2012; 1: 29–32.
37. Протасов К.В., Дзизинский А.А., Шевченко О.П. Фарматека. 2012; 17: 57–63.

Возможности блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартанов) у больных артериальной гипертензией

Т.Е. Морозова, Т.Б. Андрущишина, С.В. Гонтаренко

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

Резюме

В статье представлен обзор литературы по выбору фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ). Среди антигипертензивных препаратов важное место занимают блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), неоднородная группа препаратов, представители которой имеют существенные внутригрупповые различия. В данной статье сделан акцент на свойствах и эффектах ольмесартана, которые выделяют его среди прочих БРА. Наряду с выраженным долгосрочным антигипертензивным действием ольмесартан обладает органопротективными свойствами (вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка, оказывает нефропротекцию и пр.). Опыт клинического применения ольмесартана свидетельствует о высокой эффективности и хорошем спектре безопасности у разных категорий больных АГ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, фармакотерапия АГ, антигипертензивная терапия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ольмесартан, Кардосал, клинические исследования, обзор.

Possibilities ARB II (sartans) in hypertensive patients

T.E. Morozova, T.B. Andruschishina, S.V. Gontarenko

Summary

The article presents an overview of the literature on the choice of pharmacotherapy of arterial hypertension (AH). Among antihypertensive drugs occupy an important place ARBs II (BRA), a heterogeneous group of drugs whose representatives have significant intercompany differences. This article focuses on the properties and effects of olmesartan, that distinguish it from other ARBs. Along with a strong long-term antihypertensive effect of olmesartan has organoprotective (regression of LVH, nephroprotection etc.). Olmesartan clinical experience indicates a high efficiency and a good range of security among different categories of patients with hypertension.

Key words: cardiovascular disease, hypertension, pharmacotherapy of hypertension, antihypertensive therapy, the renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS, angiotensin receptor II, ARBs, olmesartan, cardosal, clinical studies, review.

Сведения об авторах

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

Андрущичина Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: tbraeva@gmail.com

Гонтаренко Светлана Васильевна – аспирант каф. клин. фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: svetaovcb@mail.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – заболевание, которое в экономически развитых странах входит в число наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний среди взрослого населения, а больные АГ – это самая многочисленная категория пациентов в практике врачей первичного звена [1]. Необходимость адекватного контроля уровня артериального давления (АД) у этих больных определяется высоким риском серьезных и порой фатальных сердечно-сосудистых катастроф, таких как мозговые инсульты, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [2, 3]. В 2013 г. утверждены новые рекомендации Европейского общества по изучению гипертонии (ESH) и Европейского кардиологического общества (ESC) по лечению АГ [4], а также российские рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертонии», которые являются основой для выбора рациональной фармакотерапии АГ врачами всех специальностей [5].

Согласно современным представлениям, главной стратегической целью лечения больных АГ является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Для достижения этой цели требуются:

- снижение АД до целевого уровня;
- коррекция всех модифицируемых факторов риска, таких как курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и пр.;
- предупреждение и замедление темпа прогрессирования поражений органов-мишеней (ПОМ);
- лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний (ишемической болезни сердца – ИБС, сахарного диабета – СД и др.).

Выбор фармакотерапии

Вопросы рациональной фармакотерапии, оптимального выбора лекарственных средств (ЛС) при разных заболеваниях имеют особую актуальность. Это определяется, с одной стороны, расширением фармацевтического рынка и появлением большого количества все новых и новых препаратов, с другой – увеличением распространенности разных коморбидных состояний, которые во многом затрудняют проведение лекарственной терапии и требуют особого пристального внимания к контролю эффективности и безопасности ЛС.

Выбор антигипертензивных препаратов (АГП) имеет особое значение в силу частого наличия ассоциированных и сопутствующих заболеваний, таких как ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и другие, что накладывает целый ряд ограничений к применению того или иного ЛС.

Во всех рекомендациях для лечения АГ рекомендованы пять основных классов ЛС, которые имеют убедительную доказательную базу по влиянию на прогноз. Это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II – АТ II (БРА), антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (β-АБ) и диуретики, которые могут назначаться как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Большой арсенал имеющихся ЛС делает чрезвычайно важной и одновременно сложной задачу дифференцированного выбора конкретных препаратов, и это остается актуальной проблемой для практикующих врачей в настоящее время. Особенно это касается больных, имеющих дополнительные факторы риска и сопутствующие заболевания, которые, с одной стороны, ухудшают про-

гноз при АГ, с другой – ограничивают применение ряда антигипертензивных ЛС.

Безусловно, каждый пациент требует серьезного осмысления, анализа особенностей его клинической ситуации, и с учетом этого следует выбирать тот или иной класс препаратов. Большую помощь практическому врачу на этом этапе могут оказать рекомендации, обобщающие доказательную базу по всем классам антигипертензивных ЛС. Некоторые препараты целесообразно считать предпочтительными для конкретных ситуаций, так как они использовались в этих ситуациях в клинических исследованиях или продемонстрировали более высокую эффективность при конкретных типах ПОМ (табл. 1).

Делая выбор в пользу того или иного класса препаратов, следует учитывать и возможные побочные эффекты, присущие данным ЛС, а также абсолютные и относительные противопоказания к назначению разных групп АГП (табл. 2).

Современную кардиологию и терапию невозможно представить без препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Достижения молекулярной медицины в понимании механизмов функционирования РААС и роли активации ее компонентов в возникновении и прогрессировании АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) привели к созданию ЛС, блокирующих патологическую активность компонентов РААС на разных уровнях. Сегодня эти препараты широко используются в клинической практике и имеют большую доказательную базу. Речь идет в первую очередь об ИАПФ и БРА, которые возглавляют список основных АГП, рекомендованных экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертонии [5]. Именно ИАПФ, которые с 1970-х годов широко вошли в клиническую практику для лечения больных АГ, впервые предоставили врачу возможность активно вмешиваться в ферментативные процессы, протекающие в РААС. Сегодня уже разрешены для клинического применения и прямые ингибиторы ренина, которые в последних европейских и национальных рекомендациях включены в раздел дополнительных АГП, рекомендованных для назначения в составе комбинированной терапии. Среди препаратов, блокирующих эффекты РААС, все более прочные позиции занимают БРА, или сартаны, которые используются в клинической практике с конца прошлого столетия.

Общая характеристика БРА

На сегодняшний день в клинической практике используется 7 оригинальных и более 20 воспроизведенных БРА, первым из которых в 1988 г. был синтезирован лозартан (активный метаболит EXP-3174) [6]. В целом действие БРА заключается в торможении активности РААС на уровне рецепторов АТ II, однако при общем механизме действия отдельные препараты весьма неоднородны. В первую очередь они различаются по степени связывания с рецепторами и делятся на конкурентные и неконкурентные [7]. По экспериментальным данным показано, что ирбесартан, кандесартан и активный метаболит лозартана (EXP-3174) действуют как неконкурентные антагонисты. Эпросартан, лозартан и валсартан являются конкурентными антагонистами АТ₁-рецепторов. Это значит, что при повышении уровня АТ II в организме (например, в ответ на уменьшение объема циркулирующей крови) эти препараты теряют связь с АТ₁-рецепторами. Самую высокую аффинность к АТ₁-рецепторам имеют валсартан (20 000), кандесартан и олмесартан (12 500) по сравнению, например, с лозартаном (1000) [8].

К настоящему времени практически все синтезированные БРА зарегистрированы в нашей стране и на фармацевтическом рынке представлены и оригинальными, и воспроизведенными препаратами (табл. 3).

Для всех БРА характерны относительно низкая биодоступность (в среднем 40%) и высокая связь с белками. Самая короткая длительность периода полувыведения наблюдается у лозартана и валсартана, самая длительная – у олмесартана и телмисартана. Распределение препаратов в тканях во многом определяется их липофильностью, которая также значительно варьирует у разных препаратов: самая высокая липофильность у телмисартана, относительно низкая – у лозартана. Такое разнообразие фармакокинетики БРА может определять и разнообразие их клинических эффектов.

БРА способны проникать через гематоэнцефалический барьер и блокировать пресинаптические АТ₁-рецепторы в симпатической нервной системе, которые регулируют высвобождение норадреналина в синаптическую щель. Церебропротективное действие БРА, по-видимому, связано с косвенным усилением стимуляции АТ₂-рецепторов АТ II, уровень которого в условиях блокады АТ₁-рецепторов повышается. Способность проникать через гематоэнцефалический барьер связана с липофильными свойствами БРА (наиболее липофильные – эпросартан, кандесартан).

Валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан являются активными лекарствами; олмесартан и кандесартан становятся активными лишь после ряда метаболических превращений в печени. У лозартана есть активный метаболит EXP-3174, который обладает более сильным и продолжительным действием [7, 9].

Важным является тот факт, что сартаны (особенно лозартан) обладают глюкозурическим эффектом: они способны снижать реабсорбцию уратов в проксимальных канальцах почек. Гиперурикемия – частый симптом, который отмечается у 25% больных АГ, у 30% больных подагрой отмечается АГ, кроме того, вторичная гиперурике-

мия и обострение подагры могут появляться на фоне приема диуретиков [10, 11].

Клиническая эффективность БРА

К настоящему времени накоплена уже достаточно большая доказательная база, позволяющая определить место БРА среди других антигипертензивных ЛС и свидетельствующая о высоком потенциале БРА как современных препаратов, улучшающих прогноз и оказывающих органопротективное действие.

Как показали результаты длительных клинических исследований с участием больных АГ, по своей антигипертензивной эффективности БРА не уступают другим АГП, в частности тиазидным диуретикам (гидрохлоротиазид – ГХТ, 25 мг/сут), β-АБ (атенолол 50–100 мг/сут), АК (амлодипин 5–10 мг/сут или нифедипин ретард 20 мг/сут), ИАПФ (эналаприл 10–20 мг/сут или лизиноприл 10–40 мг/сут).

Антигипертензивная эффективность БРА составляет в среднем 56–70% при монотерапии и возрастает до 80–85% при их комбинации с другими АГП, чаще с диуретиками (ГХТ, индапамид). Тиазидные диуретики не только усиливают, но и удлиняют антигипертензивное действие БРА. Также потенцируют антигипертензивный эффект БРА АК, в частности амлодипин. К настоящему времени в арсенале врача есть препараты с фиксированной комбинацией данных эффективных сочетаний: БРА + диуретик, БРА + АК, которые относятся к числу рациональных.

В последние годы стали широкодоступными результаты крупных многоцентровых клинических исследований, посвященных изучению разных аспектов кардио-, нефро- и ангиопротекции антигипертензивных ЛС. В частности, были доказаны дополнительные преимущества БРА у больных АГ, заключающиеся в уменьшении гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), улучшении диастолической функции миокарда, уменьшении частоты желудочковых аритмий, снижении микроальбуминурии (МАУ). Органопротективные свойства сартанов состоят в том, что при длительном применении БРА вы-

Таблица 1. Алгоритм выбора лекарственных препаратов для лечения АГ в зависимости от особенностей клинического статуса пациента [5]

Клиническая ситуация	Рекомендуемые классы препаратов
<i>ПОМ</i>	
Гипертрофия ЛЖ	БРА, ИАПФ, АК
Бессимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
МАУ	ИАПФ, БРА
Поражение почек	ИАПФ, БРА
<i>Наличие ССЗ, ЦВБ и ХБП</i>	
Предшествующий мозговой инсульт	Любые АГП
Предшествующий инфаркт миокарда	β-АБ, ИАПФ, БРА
ИБС, стабильная стенокардия	β-АБ, АК
ХСН	Диуретики, β-АБ, ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона
Мерцательная аритмия пароксизмальная	БРА, ИАПФ, β-АБ или антагонисты альдостерона (при ХСН)
Мерцательная аритмия постоянная	β-АБ, недигидропиридиновые АК
Почечная недостаточность/протеинурия	ИАПФ, БРА
Заболевания периферических артерий	ИАПФ, АК
Аневризма аорты	β-АБ
<i>Особые клинические ситуации</i>	
Пожилые, изолированная систолическая АГ	БРА, АК, диуретики
Метаболический синдром	БРА, ИАПФ, АК, диуретики (дополнительно)
СД	БРА, ИАПФ, АК
Беременность	Метилдопа, АК (нифедипин), β-АБ (бисопролол, небиволол)

Примечание. ЦВБ – цереброваскулярные болезни, ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 2. Абсолютные и относительные противопоказания к назначению разных групп АГП [5]

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
ИАПФ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе	Женщины детородного возраста
БРА	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	Женщины детородного возраста
АК дигидропиридиновые	–	Тахикардии, ХСН
АК недигидропиридиновые	Атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени, ХСН, сниженная фракция выброса ЛЖ	–
β-АБ	Атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени, бронхиальная астма	Метаболический синдром, нарушенная толерантность к глюкозе, спортсмены и физически активные пациенты, ХОБЛ (за исключением β-АБ с вазодилатирующим эффектом)
Тиазидные диуретики	Подагра	Метаболический синдром, нарушенная толерантность к глюкозе, гипер- и гипокалиемия, беременность
Антагонисты альдостерона	Гиперкалиемия, острая и хроническая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²)	–

Таблица 3. БРА, зарегистрированные в РФ

МНН*	Торговые названия (выделены оригинальные препараты)	Дозировка в таблетках, мг
Валсартан	Диован ®, Вальсакор, Валз, Валсафорс, Тарег, Валаар, Нортиван®	40; 80; 160; 320
Ирбесартан	Апровель ®, Ирсар, Ибертан, Фирмаста	75; 150; 300
Кандесартан	Атаканд ®, Ангиаканд, Кандекор®, Ордисс	8; 16; 32
Лозартан	Козаар ®, Лориста, Лозап, Презартан, Блоктран®, Вазотенз®, Лозарел®	12,5; 25; 50; 100
Олмесартан	Кардосал ®, Олиместра®	10; 20; 40
Телмисартан	Прайтор ®, Микардис®	40; 80
Эпросартан	Теветен ®, Навитен	400; 600

*МНН – международное непатентованное наименование.

зывают обратное развитие ГМЛЖ у больных АГ, увеличивают почечный кровоток, не оказывая существенного влияния на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Они уменьшают экскрецию альбуминов с мочой у больных АГ при диабетической нефропатии, не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы и липидный состав крови.

Их эффекты изучены в долгосрочных исследованиях также у больных с разными ССЗ, что позволило расширить и уточнить показания для применения БРА. Так, доказана эффективность БРА в отношении снижения сердечно-сосудистого риска и улучшения прогноза жизни у разных категорий больных АГ: у пожилых больных с ХСН (ELITE) [12], у больных АГ в сочетании с СД (RENAAL) [13], на фоне высокого сердечно-сосудистого риска (VALUE) [14], при ХСН (CHARM) [15] и т.д.

Все это позволило в значительной мере расширить показания для предпочтительного выбора БРА [4, 5]. Это большие АГ, имеющие следующие клинические ситуации или заболевания:

- ГМЛЖ;
- ХСН или бессимптомная дисфункция ЛЖ;
- МАУ (диабетического и недиабетического генеза);
- снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин;
- острый инфаркт миокарда в анамнезе;
- пароксизмы мерцательной аритмии;
- метаболический синдром;
- СД;
- непереносимость ИАПФ (кашель).

Важной характеристикой препаратов из класса сартанов является присущий им хороший профиль безопасности в целом, а частота развития такого нежелательного явления, как сухой кашель (отмечается у 10–30% больных, принимающих ИАПФ), на фоне лечения БРА встречается крайне редко, лишь в 1–2% случаев.

Далее мы более подробно рассмотрим возможности олмесартана, БРА, который появился в клинической практике одним из последних в своем классе. Препарат выпускается компанией «Берлин-Хеми/А.Менарини» под торговым названием Кардосал® и в нашей стране зарегистрирован для лечения больных с эссенциальной АГ. Олмесартан выпускается в таблетках по 10, 20 и 40 мг, что позволяет индивидуально варьировать дозы.

Фармакологические свойства олмесартана

Как и большинство БРА, олмесартан представляет собой пролекарство (олмесартана медоксомил), которое под воздействием ферментов превращается в фармакологически активный метаболит. Биодоступность олмесартана низкая и составляет в среднем 25,6%. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 2 ч после приема внутрь. Наблюдается линейная зависимость концентрации олмесартана в крови от принятой дозы в диапазоне до 80 мг. Олмесартан на 99% связывается с белками плазмы, однако значимого взаимодействия с другими препаратами, также имеющими высокую связь с белком (например, с варфарином) не отмечено. Также нет клинически значимых взаимодействий с препаратами, влияющими на систему цитохрома P-450 [16].

При многократном приеме период полувыведения составляет 10–15 ч, высокий и продолжительный уровень АТ-блокады обеспечивает 24-часовое действие, позволяющее принимать его 1 раз в сутки.

Экскретируется олмесартан в неизменном виде через почки (40%) и печень (60%). Так как препарат преимущественно выводится с желчью, он не рекомендуется к применению у пациентов с обструкцией желчных путей.

При нарушениях функции почек может быть нарастание концентрации олмесартана медоксомила пропорционально степени нарушения. Такая же зависимость наблю-

Таблица 4. Клинические исследования с БРА ольмесартаном

Исследование	Препараты сравнения	Длительность	Категория больных	Комментарии
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [18]	CS-866 (n=16)	4 нед	АГ 1–2-й степени	Антигипертензивная эффективность, хороший профиль безопасности, максимальный эффект в дозе 10–20 мг/сут
Метаанализ 7 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [19]	Ольмесартан vs плацебо (n=3095)	6–52 нед	АГ 1–2-й степени	Дозозависимый антигипертензивный эффект доказан для доз 5, 10, 20 и 40 мг ольмесартана
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [20]	Ольмесартан (n=165) Атенолол (n=161)	12 нед	АГ 1–2-й степени	Снижение САД было больше на фоне ольмесартана (20,7 мм рт. ст.), чем на фоне атенолола (17,2 мм рт. ст.) Степень снижения ДАД в группе ольмесартана и атенолола не различалась (14 и 14,3 мм рт. ст. соответственно)
Многоцентровое рандомизированное двойное слепое параллельное [21]	Ольмесартан + ГХТ (n=164) Атенолол + ГХТ (n=164)	12 нед	АГ 2–3-й степени	Показана сопоставимая степень снижения АД
Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое [22]	Ольмесартан (n=188) Амлодипин (n=186)	8 нед	АГ 1–2-й степени	По антигипертензивной эффективности ольмесартан не уступает амлодипину. Снижение АД составило 13,0/8,2 мм рт. ст. в группе ольмесартана и 12,9/7,4 мм рт. ст. в группе амлодипина. Частота побочных эффектов (отеков) была выше в случае приема амлодипина
Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое [23]	Ольмесартан (n=187) Фелодипин (n=194)	12 нед	АГ 2–3-й степени	По антигипертензивной эффективности не выявлено статистически значимых различий (снижение АД на 19,9/17,5 мм рт. ст. в группе ольмесартана и на 19,1/17,0 мм рт. ст. в группе фелодипина)
Рандомизированное двойное слепое [24]	Ольмесартан (n=160) Лозартан (n=156)	12 нед	АГ 1–2-й степени	Более выраженное снижение среднего ДАД (на 10,6 мм рт. ст.) по сравнению с лозартаном (на 8,5 мм рт. ст.); $p < 0,5$
Двойное слепое рандомизированное многоцентровое [25]	Ольмесартан (n=147) Лозартан (n=150) Валсартан (n=145) Ирбесартан (n=146)	8 нед	АГ 1–2-й степени	Более выраженное снижение ДАД на фоне ольмесартана (на 11,5 мм рт. ст.) по сравнению лозартаном (на 8,2 мм рт. ст.), валсартаном (на 7,9 мм рт. ст.), ирбесартаном (на 9,9 мм рт. ст.). Снижение САД было сравнимо одинаковым
Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое [26]	Ольмесартан (n=312) Кандесартан (n=323)	8 нед	АГ 1–2-й степени	Препараты привели к абсолютному снижению как САД, так и ДАД к концу лечения, более выраженным это снижение было в группе пациентов, получавших ольмесартан. Доля пациентов, достигших целевого АД при приеме ольмесартана и кандесартана, в соответствии с JSH составила 37,5 и 26,6% ($p = 0,003$) и с ESH/ESC – 25,6 и 14,9% ($p < 0,001$) соответственно. Снижение АД в последние 4 ч мониторинга более выражено у пациентов, получавших ольмесартан, оцененное по рекомендациям JSH или ESH/ESC, – 39,1 и 33,3% по сравнению с кандесартаном: 31,6 и 22,9% ($p < 0,001$) соответственно
ROADMAP Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное [28]	Ольмесартан (n=4447)	12 мес	СД типа 2	Целевые цифры АД достигались у 80% больных в группе ольмесартана и у 71% больных в группе плацебо. Развитие МАУ зарегистрировано у 8,2% больных в группе ольмесартана и у 9,8% больных в группе плацебо (коэффициент риска в отношении вероятности развития МАУ составил 0,77; $p = 0,01$)
DOHSAM Рандомизированное открытое сравнительное [29, 30]	Ольмесартан Кандесартан Валсартан Лозартан Телмисартан	12 мес	АГ 1–2-й степени	Доказана эффективность ольмесартана в отношении утреннего АД перед приемом очередной дозы (24-часовая нормализация давления)
OLIVUS Проспективное рандомизированное многоцентровое [31]	Ольмесартан (n=247)	14 мес	Стабильная стенокардия напряжения и поражение коронарных артерий	Положительное влияние ольмесартана на процессы прогрессирования атеросклеротической бляшки коронарной артерии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Показано уменьшение общего объема атеросклеротической бляшки на 5,4% и процентного изменения объема атеросклеротической бляшки на 3,1% на фоне приема ольмесартана по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования

дается и при печеночной недостаточности, что и в том и в другом случае требует осторожности при применении препарата и тщательного контроля за биохимическими показателями. При клиренсе креатинина менее 20 мл/мин применение ольмесартана противопоказано [17].

Опыт клинического применения ольмесартана

За 10 лет использования в широкой клинической практике накоплена большая доказательная база, свидетельствующая о высокой антигипертензивной эффективности и благоприятном профиле безопасности ольмесартана. Результаты некоторых наиболее значимых исследований с ольмесартаном суммированы в табл. 4. Обращает на себя

внимание то, что, во-первых, эффективность ольмесартана доказана не только в плацебо-контролируемых исследованиях, но и в сравнении с другими антигипертензивными ЛС, в том числе с другими сартанами, во-вторых – у разных категорий больных АГ с сопутствующими заболеваниями и в особых клинических ситуациях [18–31].

Следует отметить такие преимущества, как 24-часовой контроль уровня АД и влияние его на самые «опасные», угрожаемые по сердечно-сосудистым инцидентам предутренние часы, а также наиболее высокий процент достижения целевых значений АД среди всего класса сартанов: частота достижения целевых значений АД в группе ольмесартана – 52,9%, лозартана – 40,3%, валсартана –

35,4%, ирбесартана – 47% [28]. Помимо оценки антигипертензивной эффективности олмесартана, которая, как было отмечено ранее, доказана в большом количестве клинических исследований, изучаются и другие его потенциально благоприятные свойства, в частности метаболические эффекты у больных СД [29], положительное влияние на процессы прогрессирования атеросклеротической бляшки коронарной артерии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения [30]. Результаты внутрисосудистого ультразвукового исследования позволили выявить уменьшение общего объема атеросклеротической бляшки на 5,4% и процентного изменения объема атеросклеротической бляшки на 3,1% на фоне приема олмесартана [30]. Эти данные в значительной степени расширяют возможности назначения олмесартана врачами первичного звена для долгосрочной вторичной медикаментозной профилактики больным АГ с коморбидными состояниями.

Важным аспектом рационального выбора лекарственного средства является контроль безопасности и переносимости. Метаанализ 20 исследований олмесартана, который провели J.Scholze и соавт. и в который в общей сложности вошли 156 682 больных АГ [31], показал, что при мониторинге нежелательных реакций общая их частота составляет в среднем 0,4% и не зависит от дозы олмесартана, возраста больных (старше 65 лет) и наличия сопутствующих заболеваний. Параллельно был проведен сводный анализ клинической эффективности по общему числу пациентов, достигших целевого АД и ответивших на терапию олмесартаном (снижение АД > 20/10 мм рт. ст.). Исследование показало, что ответили на терапию около 90% пациентов, однако достигших целевого АД было меньше, особенно в группе высокого риска и с нарушением функции почек.

Заключение

Таким образом, в настоящее время при выборе рациональной фармакотерапии АГ врач должен ставить своей целью не только в необходимой степени снизить АД, но и учитывать способность тех или иных препаратов уменьшать сердечно-сосудистый риск и предотвращать сердечно-сосудистые осложнения.

Олмесартан является высокоэффективным АПГ, доказавшим свои эффективность и высокий профиль безопасности в клинических исследованиях как по сравнению с другими сартанами, так и с препаратами других групп. Антигипертензивная эффективность олмесартана сочетается с дополнительными органопротективными свойствами, в частности нефропротективными, что расширяет возможности его клинического применения.

Литература

1. Pereira M, Lumet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009; 27: 963–75.
2. Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1129–34.
3. Redon J, Olsen MH, Cooper RS et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011; 32: 1424–31.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клиническая рекомендация Минздрава РФ, 2013; <http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>
6. Haralambos P, Gavras, Salernob CM. The angiotensin II Type 1 receptor blocker losartan in clinical practice: a review. *Clin Ther* 1996; 18 (6): 1058–67.
7. Oparril S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens* 2000; 13 (1 Pt 2): 18S–24S.

8. Edwards RM, Aiyar N, Oblstein EH et al. Pharmacological characterization of the nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, SK&F 108566. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 175–81.
9. Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14 (Suppl. 1): S73–86.
10. Puig JG et al. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1033–9.
11. Wurzner C et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2001; 19: 1855–60.
12. Pitt B et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–52.
13. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. The losartan renal protection study – rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
14. Julius S, Kjeldsen SE et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
15. Granger CB, McMurray JJV et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–6.
16. Warner GT, Jarvis B. Olmesartan medoxomil. *Drugs* 2002; 62 (9): 1345–53; discussion 1354–6.
17. Von Bergmann K, Laeis P, Püchler K et al. Olmesartan medoxomil: influence of age, renal and hepatic function on the pharmacokinetics of olmesartan medoxomil. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl. 1): S33–S40.
18. Püchler K, Laeis P, Witte PU, Brunner HR. Blood pressure and endocrine effects of single doses of CS-866, a novel angiotensin II antagonist, in salt-restricted hypertensive patients. *J Hypertens* 1997; 15 (2): 1809–12.
19. Püchler K, Laeis P, Stumpe KO. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl. 1): 41–8.
20. Van Mieghem W. A multi-centre, double-blind, efficacy, tolerability and safety study of the oral angiotensin II-antagonist olmesartan medoxomil versus atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension (Abstract). *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl. 1): S152.
21. Ball KJ, Williams PA, Stumpe KO. Relative efficacy of an angiotensin II antagonist compared with other antihypertensive agents: olmesartan medoxomil versus antihypertensives. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl. 1): S49–S56.
22. Chrysan SG, Marbury T. The antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: A57 (Abstract).
23. David HG, Smith. Strategies to Meet Lower Blood Pressure Goals With a New Standard in Angiotensin II Receptor Blockade. *Am J Hypertens* 2002; 15: 108–14.
24. Brunner HR, Laeise P. Clinical efficacy of olmesartan medoxomil. *J Hypertens* 2003; 21 (2): 43–6.
25. David HG, Smith, Dubiel R, Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: A comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan and irbesartan. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (1): 41–50.
26. Brunner HR, Arakawa K. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil in achieving 24-hour blood pressure reductions and ambulatory blood pressure goals. *Clin Drug Invest* 2006; 26 (4): 185–93.
27. Ritz E, Viberti GC, Ruitope LM et al. Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *Diabetologia* 2010; 53 (1): 49–57.
28. 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.
29. Arao T, Okada Y, Mori H et al. Antihypertensive and metabolic effects of high-dose olmesartan and telmisartan in type 2 diabetes patients with hypertension. *Endocr J* 2013.
30. Hirobata A, Yamamoto K, Miyoshi T et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLVUS (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (10): 976–82.
31. Scholze JR, Schaefer A, Kreutz R. Safety and efficacy of olmesartan: an observational pooled-analysis of 156 682 hypertensive patients. *Expert Opin Drug Saf* 2011.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хеми/Аменарини»

Сравнительная оценка зофеноприла: значимы ли для клиники особенности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента?

А.А.Кириченко

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

Резюме

В статье дан обзор основных сравнительных исследований антигипертензивной эффективности и кардиопротективных свойств зофеноприла. Приведены данные о преимуществах препаратов с высокой тканевой доступностью в профилактике гипертрофии левого желудочка и повышения его жесткости, наличии у ряда препаратов антиатеросклеротических и антиишемических эффектов. Результаты приведенных исследований, раскрывая особенности действия препаратов данного класса, расширяют возможности практикующих врачей в лечении больных артериальной гипертензией с сопутствующей стенокардией, перенесших острый инфаркт миокарда.

Ключевые слова: зофеноприл, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда.

Comparative evaluation of zofenopril. Are the characteristics of angiotensin I converting enzyme inhibitors important for the practice?

AAKirichenko

Summary

The article provides an overview of the main comparative studies of antihypertensive efficacy and cardioprotective characteristics of zofenopril. We showed the information about the benefits of the drugs with higher tissue bioavailability preventing left ventricular hypertrophy and increasing its stiffness, because number of drugs possessing antiatherosclerotic and antiischemic effects. The results of the studies, revealing the characteristics of action of these drugs class, will extend the capabilities of medical practitioners in the treatment of patients suffering from AH after acute myocardial infarction, associated with angina.

Key words: zofenopril, arterial hypertension, heart attack.

Сведения об авторе

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р. мед. наук, проф., зав. каф. терапии ГБОУ ДПО РМАПО

Крупномасштабные исследования эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показали их высокую эффективность при лечении артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН). Общепринято, что механизм действия ИАПФ одинаков и их действие может рассматриваться в целом как «класс-эффект». Из большого арсенала препаратов ИАПФ каждый может быть с одинаковым успехом назначен больным с сердечно-сосудистой патологией. В то же время ИАПФ по химической структуре довольно неоднородны, что обуславливает различия в фармакокинетических свойствах отдельных препаратов: концентрация ИАПФ в тканях, время наступления и спектр клинических эффектов, продолжительность их действия, способы выведения и т.д. Поэтому целесообразно проводить всестороннее изучение клинической эффективности каждого препарата и сравнительную их оценку.

Довольно большое число разноплановых исследований посвящено зофеноприлу (Зокардис®, «Берлин-Хем/А. Менарини»). Его отличиями являются: выраженная липофильность, обуславливающая высокое сродство к тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, кардиоселективность, а также прямое антиоксидантное действие [1]. Эти качества зофеноприла могут объяснять ряд положительных эффектов, продемонстрированных в клинических исследованиях и имеющих важное значение в клинической практике.

Прежде всего, зофеноприл – эффективный ИАПФ с выраженным антигипертензивным действием.

Проведены многоцентровые двойные слепые сравнения эффективности и профиля безопасности монотерапии зофеноприлом (30–60 мг 1 раз в день), эналаприлом (20–40 мг/сут), атенололом (50–100 мг/сут), лозартаном (50–100 мг 1 раз в день) и амлодипином (5–10 мг 1 раз в день) и др. После назначения минимальной стартовой дозы в течение 4 нед производилось постепенное ее повышение до максимальной, если диастолическое артериальное давление (ДАД) было 90 мм рт. ст. или выше либо

если снижение артериального давления (АД) от начального уровня было менее 10 мм рт. ст.

Снижение АД было значительно больше у получавших зофеноприл (30 мг/сут) в течение первых 4 нед лечения в сравнении с принимавшими эналаприл (20 мг/сут). Среди получавших эналаприл большая пропорция пациентов нуждалась в увеличении дозы для достижения целевого АД в сравнении с зофеноприлом. После 12 нед лечения и соответствующего подбора дозы систолическое АД (САД) и ДАД были снижены в одинаковой мере в обеих группах у одинакового числа пациентов. Число побочных эффектов в обеих группах было одинаковым. Однако выраженность побочных эффектов была меньше в группе получавших зофеноприл [2].

Сравнение с атенололом показало, что после 4 нед снижение САД и ДАД было достоверно ($p < 0,05$) больше у получавших зофеноприл (–15,6/–13,5 мм рт. ст.), чем атенололом (–13,1/–11,8 мм рт. ст.). После 12 нед различие между группами не было статистически значимым. Число пациентов с побочными эффектами терапии составило 14 (9,1%) в группе зофеноприла и 30 (20,8%) в группе атенолола ($p = 0,008$) [3].

При сопоставлении с лозартаном отмечено, что немедленное или раннее снижение ДАД, а также снижение ДАД после первого месяца терапии было значительно больше в группе зофеноприла ($p = 0,01$ и $p = 0,003$ соответственно). После 3 мес терапии снижение АД было подобным в обеих группах. Однако большее число пациентов в группе лозартана получали наибольшую дозу (42,1%) в сравнении с зофеноприлом (33,1%). Частота и выраженность побочных эффектов была одинаковой в обеих группах. Зофеноприл вызывает более быстрое начальное снижение АД в первый месяц лечения [4].

Сопоставление с антагонистом кальция амлодипином показало после 4 нед значительное схожее снижение ДАД на 10,0 и 9,9 мм рт. ст. и САД на 13,0 и 13,2 мм рт. ст. в группах зофеноприла и амлодипина соответственно. Максимальные дозы зофеноприла снизили САД/ДАД на 15,7/12,0 мм рт. ст., максимальные дозы амлодипина – на 17,1/12,2 мм рт. ст. (различия статистически недосто-

верно). После 12 нед терапии отмечено дальнейшее снижение АД. В конце исследования процент пациентов с ДАД < 90 мм рт. ст. в группе амлодипина был 61,4%, в группе зофеноприла – 62,2%, или снизивших по крайней мере на 10 мм рт. ст. был 76,4% в группе амлодипина и 70,1% в группе зофеноприла (оба различия недостоверны) [5].

У пожилых пациентов (возраст 65 лет и старше) оценку эффективности и профиля безопасности зофеноприла (30–60 мг) провели в сравнении с лизиноприлом (10–20 мг). Начинали терапию с минимальной дозы, через 4 нед ее удваивали у пациентов с ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Доля пациентов с нормализованным ДАД (< 90 мм рт. ст.) и ответивших на лечение (снижение в положении сидя ДАД ≥ 10 мм рт. ст.) существенно не отличалась в обеих группах (нормализация: зофеноприл – 81,3%, лизиноприл – 76,7%; снижение: зофеноприл – 74,7%, лизиноприл – 77,8%). ДАД в конце исследования существенно не отличалось в группах (зофеноприл – 82,2 ± 6,6 мм рт. ст., лизиноприл – 82,0 ± 7,8 мм рт. ст.). Побочные эффекты отмечены у 8% пациентов в группе зофеноприла и 9% – в группе лизиноприла [6].

Таким образом, зофеноприл отличает более быстрое развитие антигипертензивного эффекта в начале лечения, сопоставимое с таковым у амлодипина, и хорошая переносимость как у пациентов среднего возраста, так и у пожилых.

Что дает высокая липофильность? Высокая липофильность обеспечивает накопление препарата в миокарде. Выраженное и продолжительное ингибирование ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в сердце, а значит, регресс гипертрофии миокарда левого желудочка. Обобщенные результаты исследований подтверждают возможность ИАПФ с высоким тканевым средством ингибировать синтез ангиотензина (АТ) II *de novo*.

Гипертрофия миокарда также уменьшается при хроническом применении зофеноприла независимо от его антигипертензивного эффекта. ИАПФ с сульфгидрильными группами могут иметь преимущества в улучшении сосудистой функции и уменьшении повреждения миокарда в сравнении с ИАПФ, не содержащими сульфгидрильных групп [7].

При АГ гипертрофия миокарда сопровождается существенными изменениями межклеточного матрикса. Интерстиций миокарда состоит из сети коллагеновых волокон, преимущественно 1 и 3-го типов. Жесткость мышцы сердца определяется коллагеном 1-го типа (80% коллагена миокарда), а эластичность – коллагеном 3-го типа (10% коллагена сердца), остальные типы коллагена (2,4–6-й) в норме представлены в незначительном количестве [8]. При АГ происходит сдвиг динамического равновесия между процессами синтеза и деградации коллагена, в результате чего увеличивается доля межклеточного матрикса, развивается интерстициальный и периваскулярный фиброз, преимущественно за счет коллагена 1-го типа, что является причиной патологической ригидности миокарда, лежащей в основе нарушения диастолической функции [9].

В эксперименте проведено сравнение двух структурно различных ИАПФ, таких как зофеноприл (с сульфгидрильной группой) и лизиноприл (с карбоксильной группой) и антагониста рецепторов к АТ II лозартана на предотвращение гипертрофии миокарда и отложение (распределение, распространение) коллагена у крыс со спонтанной гипертензией.

У всех получавших лечение снизились АД и кардиальный индекс (отношение массы желудочков к массе тела). Обе переменные имели значительную корреляцию. Общее содержание коллагена желудочков сопоставимо уменьшилось во всех группах, получавших лечение. В отличие от препаратов сравнения зофеноприл значительно увеличил экспрессию коллагена 3-го типа и нормализацию отношения коллагена 1/3-го типа. Это позволяет предположить, что влияние этих лекарств на разные ти-

пы коллагена не зависит от образования АТ II. Выявление подобных соотношений коллагена при терапии каптоприлом указывает, что антиоксидантная сульфгидрильная группа этих ИАПФ может играть роль в распределении коллагена в процессе гипертрофии миокарда [10].

Уникальность зофеноприла этим не ограничивается. Наличие SH-группы обеспечивает ему дополнительно прямую антиоксидантную активность. Именно SH-группа связывает свободные радикалы, наличие которых в клетке ответственно за процесс ее старения и которые являются одним из главных повреждающих факторов, ведущих к развитию дисфункции эндотелия сосудов и ухудшению эндотелийзависимой вазодилатации при АГ.

Проведено сравнение влияния зофеноприла, рамиприла – ИАПФ, содержащего карбоксильную группу, и β-адреноблокатора атенолола на циркуляцию адгезивных молекул, некоторые параметры окислительного стресса и эндотелийзависимую вазодилатацию у пациентов с АГ 2-й степени.

У всех пациентов достигнуто сопоставимое снижение как САД, так и ДАД. Уровни гидропероксидов ($p < 0,01$), 8-изопростана ($p < 0,05$), циркулирующих окисленных липопротеидов низкой плотности ($p < 0,05$) и адгезивных молекул ($p < 0,05$) значительно снизились только у пациентов, получавших зофеноприл. Значительное ($p < 0,001$) увеличение эндотелийзависимой вазодилатации отмечено также в группе зофеноприла [11].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что зофеноприл проявляет антиоксидантные свойства в тканевых концентрациях, достигаемых в клинике. В эндотелиальных клетках зофеноприл повышает продукцию оксида азота, облегчает развитие атеросклеротических изменений. ИАПФ с сульфгидрильными группами могут иметь преимущества в улучшении сосудистой функции и уменьшении повреждения миокарда в сравнении с ИАПФ, не содержащими сульфгидрильных групп [7].

В 2001 г. было начато небольшое проспективное рандомизированное исследование у 48 пациентов с впервые диагностированной АГ 2-й степени без дополнительных факторов риска атеросклероза (гиперлипидемия, курение, семейная отягощенность по заболеваниям, обусловленным атеросклерозом или сахарным диабетом). Оценивалось влияние SH-содержащего зофеноприла в сравнении с ИАПФ эналаприлом, содержащим карбоксильную группу, соотношение толщины интима–медиа, внутренний диаметр сонных артерий и показатели системного окислительного стресса. Пациенты были рандомизированы на терапию эналаприлом (20 мг/сут, $n=24$) или зофеноприлом (30 мг/сут, $n=24$); продолжительность исследования составила 5 лет. Ультразвуковое исследование диаметра сосуда и соотношения толщины интима–медиа сонных артерий проводилось исходно, через 1, 3 и 5 лет. Кроме того, исследовались нитриты/нитраты, уровни диметил-L-аргинина и изопростана.

Исходное соотношение толщины интима–медиа правой и левой общих сонных артерий было одинаковым в обеих группах ($p=NS$). Спустя 5 лет соотношение значительно уменьшилось в группе зофеноприла, но не в группе эналаприла ($p < 0,05$). Это сочеталось с благоприятным изменением показателей окислительного стресса в группе зофеноприла [12].

Такое сочетание свойств эффективного ИАПФ с плазменной и тканевой активностью, с антиоксидантным действием наряду с контролем АГ может способствовать и улучшению прогноза у пациентов с коронарной болезнью. Это получило подтверждение в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation), в котором приняли участие 1556 больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) – SMILE-I.

В исследовании SMILE-I терапия зофеноприлом началась в течение первых 24 ч от возникновения симптомов у пациентов с острым передним инфарктом миокар-

да (ИМ), не получавших тромболитической терапии. Доза зофеноприла титровалась с 7,5 мг 2 раза в день до целевой дозы 30 мг 2 раза в день. Доза препарата прогрессивно увеличивалась каждые 2 дня, при условии, если САД, измеренное через 12 ч после приема последней дозы, было более 100 мм рт. ст. В случае развития симптомов гипоперфузии или значительной гипотензии (САД<80 мм рт. ст.) доза зофеноприла прогрессивно снижалась до последней переносимой или препарат отменялся, если развивалась рефрактерная гипотензия. Лечение зофеноприлом или плацебо продолжалось 6 нед. Эпизоды артериальной гипотонии (САД<100 мм рт. ст.) чаще отмечались у больных с ОИМ, принимавших зофеноприл (17,1%), чем в группе плацебо (8,9%). Однако только в нескольких случаях это явилось причиной отмены препарата (3,9% в группе зофеноприла и 2,7% в группе плацебо; $p=NS$) [13].

Смертность в первые 2 дня после рандомизации оказалась значительно ниже в группе зофеноприла – 1,2% (в группе плацебо – 2,7%). Общая смертность через 12 мес, составившая в группе плацебо 14,2%, в группе зофеноприла составила 10,0%. Особенно значительной оказалась разница в смертности при застойной сердечной недостаточности (ЗСН) и внезапной смерти: в группе зофеноприла они составили 28,5 и 12,9%, тогда как в группе плацебо – 35,1 и 22,5% соответственно. После 6 нед терапии частота комбинированной точки (смерть + тяжелая сердечная недостаточность) составила 10,6% в группе плацебо и 7,1% в группе зофеноприла (снижение относительного риска – ОР на 32,7%). Разница в смертности между двумя группами делала меньший вклад в общий результат, чем различие в частоте тяжелой сердечной недостаточности. Частота стенокардии и нефатального ИМ была подобной в обеих группах, но частота сердечной недостаточности, классифицируемой как класс II–IV NYHA (New York Heart Association), в группе зофеноприла была ниже на 29,6% [1, 14, 15].

Неожиданным оказалось, что выживаемость увеличивалась у получавших зофеноприл в сравнении с плацебо со временем, даже после прекращения активного лечения. Так, смертность через 12 мес оказалась значительно ниже в группе зофеноприла. Этот эффект может быть объяснен начальным снижением размера инфарктной зоны у пациентов, леченных зофеноприлом, и это, возможно, привело к снижению смертности со временем.

Другой возможный механизм включает антиишемический эффект препарата, относящийся к его протективному действию на коронарный эндотелий, что улучшило сосудистую перфузию. Подобное действие ИАПФ на смертность, хотя менее выраженное, было отмечено в исследовании GISSI-3, где снижение смертности на лизиноприле через 6 нед (конец лечения) сопровождалось снижением смертности + снижением частоты развития левожелудочковой недостаточности через 6 мес. Более того, по результатам исследования AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) было доложено, что положительный клинический эффект рамиприла у пациентов с ОИМ и ЗСН продолжался дольше периода активного лечения.

Значительное положительное влияние раннего применения зофеноприла и у пациентов без крупноочагового повреждения миокарда демонстрируют результаты анализа исследования SMILE-I у 526 (33,8%) из 1556 пациентов с ИМ передней стенки без подъема сегмента *ST* (253 получали зофеноприл, 273 – плацебо). После 6 нед лечения у получавших зофеноприл значительно ниже оказалась частота смерти или тяжелой ЗСН (снижение риска на 65%) [16].

Кардиопротективная роль зофеноприла поддерживается результатами рандомизированного двойного слепого исследования SMILE-ISCHEMIA, в котором 349 пациентов, перенесших ИМ с сохранной функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ >40%) в течение 6 мес получали зофеноприл 30–60 мг ($n=177$) или плацебо ($n=172$). При отсутствии различий между группами в контроле АД, сократительной функции левого желудочка и проводимой терапии, значительные отклонения *ST-T*-сегмента на амбулаторной элек-

трокардиографии (ЭКГ), изменения на ЭКГ или возникновение стенокардии в ходе стандартного нагрузочного теста, рецидив ИМ имели место у 20,3% пациентов в группе зофеноприла и 35,9% пациентов, получавших плацебо. Депрессия $ST-T$ на амбулаторной ЭКГ зарегистрирована у 22,7% пациентов, получавших плацебо, и 10,7% получавших терапию ИАПФ. Депрессия $ST-T$ во время нагрузочного теста возникла соответственно у 14,2 и 26,7% пациентов, получавших зофеноприл и плацебо, с более низкой пропорцией пациентов с ангинозными болями в группе зофеноприла (4,7 против 14,3%), значительной депрессией ST (14,2% против 26,7%) и серьезными желудочковыми аритмиями (3,8% против 10,5%). Анализ в подгруппах выявил, что благоприятное действие зофеноприла было более наглядным у пациентов с предшествующим ИМ или стенокардией, сахарным диабетом, АГ. Зофеноприл оказался эффективным у больных с ОИМ старше 65 и 70 лет [17].

Ранние и поздние благоприятные клинические эффекты, наблюдаемые при лечении зофеноприлом у пациентов с передним ИМ, не подвергавшихся тромболизису, послужили основанием для проведения другого исследования – SMILE-II. Его целью было продолжение исследования эффективности и профиля безопасности зофеноприла в сравнении с лизиноприлом у пациентов, получивших тромболитическую терапию.

Данное исследование также было многоцентровым рандомизированным двойным слепым, в параллельных группах, в нем приняли участие 1024 больных с ОИМ после тромболитической терапии. ИАПФ (зофеноприл или лизиноприл) назначали в пределах 1,5–12 ч после завершения тромболитической терапии, стартовая доза зофеноприла – 7,5 мг, лизиноприла – 2,5 мг. Целевая доза зофеноприла – 30 мг 2 раза в сутки, лизиноприла – 10 мг/сут. Длительность терапии – 6 нед.

Частота случаев артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, оказалась достоверно ниже в группе зофеноприла – 3,2 и 4,4% через 2 и 5 сут соответственно, а в группе лизиноприла – 5,8 и 7,7%. Через 6 нед терапии частота артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, равнялась 9,8% в группе лизиноприла против 6,7% в группе больных, получавших зофеноприл. Смертность в течение 6 нед терапии существенно не отличалась, составив 3,2% в группе зофеноприла и 4,0% – в группе лизиноприла. Не выявлено существенных различий и в частоте других сердечно-сосудистых осложнений [18].

Таким образом, у пациентов с ИМ после тромболитической терапии ИАПФ зофеноприл по сравнению с лизиноприлом при одинаковой эффективности лучше переносится больными. Он обеспечивает достоверно более низкую частоту развития артериальной гипотонии, связанной с приемом данных лекарственных средств.

Важное значение имеет и проблема взаимодействия лекарств, широко применяемых при лечении пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST . Поскольку ИАПФ способствуют высвобождению вазодилатирующих простагландинов, тогда как ацетилсалициловая кислота (АСК) блокирует циклооксигеназу, предположение, что ингибирование синтеза простагландин АСК может уменьшать вазодилатирующие свойства ИАПФ, является вполне логичным.

В исследованиях NOPE и NOPE-TOO выявлено статистически значимое взаимодействие между рамиприлом и АСК: у пациентов, получавших АСК, эффективность рамиприла была ниже. Однако, в отличие от рамиприла, зофеноприл не меняет свою эффективность под действием АСК, что было доказано анализом в подгруппах исследования SMILE, где исходы у больных, получавших и не получавших АСК, не различались. Подобное несоответствие результатов может быть связано с фармакологическими свойствами отдельных ИАПФ.

В свете дискуссий о потенциальном негативном взаимодействии ИАПФ и АСК представляет интерес исследование SMILE-IV. Цель исследования SMILE-IV – оценить различия в эффективности зофеноприла и рамиприла

при одновременном назначении с АСК больным с дисфункцией левого желудочка после ОИМ.

Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах, в нем участвовал 771 больной, перенесший ОИМ и имеющий клинические или эхокардиографические признаки систолической дисфункции левого желудочка. Пациенты рандомизированы на 2 группы: либо зофеноприл (30 мг 2 раза в сутки) + АСК (100 или 325 мг), либо рамиприл (5 мг 2 раза в сутки) + АСК (100 или 325 мг), длительность терапии составила 12 мес. Первичная конечная точка – сердечно-сосудистая смертность и заболеваемость. Вторичные конечные точки: односторонняя сердечно-сосудистая смертность, госпитализации в течение года по сердечно-сосудистой причине (ХСН, ОИМ, стенокардия), односторонняя смертность по любой причине, число сердечно-сосудистых событий, не требующих госпитализации, изменения фракции выброса левого желудочка, уровни предсердного натрийуретического пептида, общая частота не сердечно-сосудистых побочных эффектов, артериальной гипотонии и ухудшения функции почек.

Несмотря на то что оба ИАПФ хорошо снижали АД, у больных, получавших зофеноприл, односторонняя смертность и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых причин (комбинированная конечная точка) были ниже на 30% (ОР 30%, $p=0,028$) по сравнению с группой больных, получавших рамиприл.

У пациентов, получавших зофеноприл, односторонняя частота госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний была ниже на 36% (ОР 36%, $p=0,009$), чем при лечении рамиприлом.

Эффект был более отчетливым у пожилых пациентов (>65 лет) и у больных со сниженной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин). Преимущество зофеноприла перед рамиприлом в отношении односторонней смертности в сочетании с частотой госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин также сохранялось в подгруппе больных с исходным САД >140 мм рт. ст.

В группе зофеноприла доля больных со снижением фракции выброса более чем на 15% была меньше, чем у пациентов, леченных рамиприлом. Переносимость обоих ИАПФ была хорошей; различий по количеству побочных эффектов не было [19, 20].

В целом результаты исследования SMILE-IV свидетельствуют о четком преимуществе зофеноприла перед рамиприлом в ситуации, когда ИАПФ комбинируется с АСК. Это может быть обусловлено или большей фармакологической эффективностью зофеноприла и/или тем, что он меньше фармакодинамически взаимодействует с АСК.

Таким образом, за последние 30 лет крупные клинические исследования ИАПФ продемонстрировали, что ИАПФ обладают важными кардиопротективными свойствами. Результаты исследований демонстрируют эффективность терапии ИАПФ при АГ, ХСН, ишемической болезни сердца. Наряду с этим появляются данные о преимуществах препаратов с высокой тканевой доступностью в профилактике гипертрофии левого желудочка и повышения его жесткости, наличии у ряда препаратов антиатеросклеротических и антиишемических эффектов. Результаты приведенных исследований, раскрывая особенности действия препаратов данного класса, расширяют возможности практикующих врачей в лечении больных АГ с метаболическими расстройствами, сопутствующей стенокардией, перенесших ОИМ.

Литература

1. Borghi C, Baccelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5 (9): 1965–77.
2. Mallion JM. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. *Blood Press* 2007; 2 (Suppl): 13–8.
3. Nilsson P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press* 2007; 2 (Suppl): 25–30.

4. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Press* 2007; 2 (Suppl): 7–12.
5. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. *Blood Press* 2007; 2 (Suppl): 19–24.
6. Malacco E, Piazza S, Omboni S on behalf of the Zofenopril Study Group. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. *Clin Drug Investig* 2005; 25 (3): 175–82.
7. Evangelista S, Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril. *J Int Med Res* 2005; 33 (1): 42–54.
8. Weber KT, Sun Y, Thiagi SC, Cleutjens JP. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 279–92.
9. Weber KT, Sun Y, Dballa AK, RV. G. Extracellular matrix and fibrosis in cardiac hypertrophy. In Sheridan DJ (ed) *Left Ventricular Hypertrophy*, Edition 1. London, UK: Churcbill Ltd 1998; 37–44.
10. Gagnon C, Legault F, Gerald P et al. Diverse effects of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on prevention of cardiac hypertrophy and collagen distribution in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol* 2004; 97 (3): 373–81.
11. Pasini AF, Garbin U, Nava MC et al. Effect of sulphhydryl and non-sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20 (4): 443–50.
12. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ et al. Long-term treatment with sulphhydryl 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.
13. Borgbi C, Ambrosioni E. Zofenopril: A Review of the Evidence of its Benefits in Hypertension and Acute Myocardial Infarction. *Clin Drug Invest* 2000; 20 (5): 371–584.
14. Borgbi C, Ambrosioni E, Magnani B. Effects of the Early Administration of Zofenopril on Onset and Progression of Congestive Heart Failure in Patients With Anterior Wall Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 317–22.
15. Borgbi C, Bacchelli S, Esposti DD et al. Effects of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor During the Acute Phase of Myocardial Infarction in Patients With Arterial Hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 665–72.
16. Borgbi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation Study: Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 152 (3): 470–7.
17. Borgbi 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.
18. Buikema H. Use of the ACE inhibitor zofenopril in the treatment of ischemic heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4 (5): 631–47.
19. Borgbi C, Ambrosioni E, Novo S et al. On behalf of the SMILE-4 Working Party. 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; DOI: 10.1002/clc.22017.
20. Borgbi C, Ambrosioni E, Omboni S et al. Cost-effectiveness of zofenopril in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a posthoc analysis of SMILE-4. *Clinico Economics and Outcomes Research* 2013; 5: 317–25.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хеми/Амеларини»

Комбинированная терапия артериальной гипертензии: возможности на фиксированной комбинации ирбесартана с гидрохлоротиазидом

О.Д.Остроумова, Т.Ф.Гусева, О.В.Бондарец

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

Резюме

В статье рассматриваются разные аспекты комбинированной терапии артериальной гипертензии. Приведены взаимодополняющие эффекты и преимущества комбинации блокаторов рецепторов ангиотензина II и диуретика, описаны клинические ситуации, где ее использование является приоритетным. Подробно проанализированы имеющиеся литературные данные об эффективности и безопасности комбинации ирбесартана с гидрохлоротиазидом, в том числе при длительном применении.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ирбесартан, диуретики, гидрохлоротиазид.

The combination therapy in arterial hypertension: opportunities of the fixed combination of irbesartan and hydrochlorothiazide

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

Summary

The article deals with the various aspects of the combination therapy in arterial hypertension. We showed the complementary effects and benefits of the combination of angiotensin II receptor antagonists and diuretics; also we described clinical cases where this combination therapy is for priority use. In detail we analysed the literature data on the efficacy and safety of combination of irbesartan and hydrochlorothiazide, including long-term use.

Key words: arterial hypertension, fixed combination, angiotensin II receptor antagonists, irbesartan, diuretics, hydrochlorothiazide.

Сведения об авторах

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

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

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

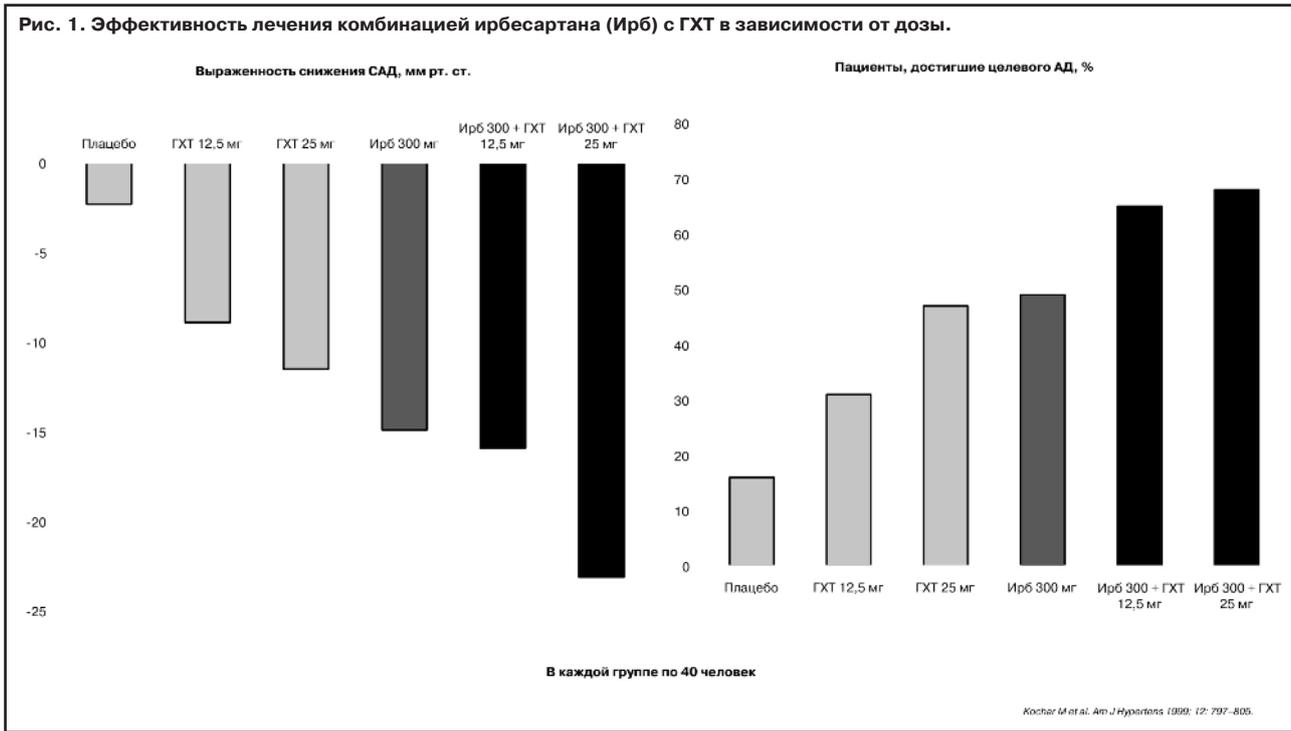
Тел.: (495) 303-93-07

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

Согласно современным подходам к лечению артериальной гипертензии (АГ) многим больным уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия (рис. 1) [1]. Комбинацию двух антигипертензивных препаратов (АГП) в низких дозах назначают пациентам с высоким или очень высоким риском

сердечно-сосудистых осложнений, т.е. с наличием у них поражений органов-мишеней, метаболического синдрома, сахарного диабета, ассоциированных клинических состояний, трех и более дополнительных факторов риска (Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ, 2010) [1]. К преимуществам комбинированной терапии, в

Рис. 1. Эффективность лечения комбинацией ирбесартана (Ирб) с ГХТ в зависимости от дозы.



том числе и на старте лечения, относят тот факт, что в большинстве случаев назначение препаратов с разным механизмом действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого артериального давления (АД) у большего числа больных, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов [1]. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД [1]. Необходимо отметить, что эти преимущества относятся только к рациональным комбинациям АГП. Применение фиксированных комбинаций (ФК) АГП в 1 таблетке повышает приверженность больных лечению [1].

Комбинации двух АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные [1]. К рациональным относят и комбинацию блокаторов рецепторов ангиотензина II – АТ II (БРА) с диуретиками [1].

Среди пяти основных классов АГП БРА являются наиболее динамично развивающейся группой. Их отличительными чертами являются высокая антигипертензивная эффективность, мощное органопротективное действие (кардио-, нефро- и церебропротективное) и низкая, практически сопоставимая с плацебо, частота побочных эффектов (включая максимальные разрешенные к применению дозы БРА) [1]. Известно, что самый эффективный способ блокирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – блокирование связи между АТ II и рецептором [2]. В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов БРА лежат несколько механизмов: один прямой и по меньшей мере два косвенных [2, 3]. Прямой механизм – это ослабление эффектов АТ II, опосредуемых через рецепторы 1-го типа. Это обуславливает уменьшение вазоконстрикции, секреции альдостерона, эндотелина-1, снижение повышенного давления в нейронах и др. Косвенные механизмы связаны со стимуляцией АТ₂ и АТ_x-рецепторов [2, 3].

Рациональность сочетания БРА с диуретиками полностью обоснована [2]. Антигипертензивный эффект всех диуретиков ограничен неизбежно возникающей на фоне их применения реактивной гиперренинемией и вторичной гиперальдостеронемией, связанными с активацией РААС, выраженность которых значительно снижается при одновременном назначении БРА. Совместное применение БРА и диуретиков позволяет значительно повысить эффективность двух препаратов, что ведет к расширению круга пациентов, отвечающих на терапию, позволяя чаще достигать целевого уровня АД.

Проведен метаанализ 43 исследований, в которых антигипертензивная эффективность БРА в виде монотерапии и в комбинации с 12,5 мг гидрохлоротиазида (ГХТ) оценивали в сравнении с плацебо, другими группами АГП или проводили прямое сравнение между разными БРА [2]. В исследованиях, включенных в данный метаанализ, использовали лозартан, валсартан, ирбесартан и кандесартан, в общей сложности в этих исследованиях приняли участие 11 281 пациент. При монотерапии в начальной дозе 50, 80, 150 и 8 мг/сут соответственно для лозартана, валсартана, ирбесартана и кандесартана все эти БРА снижали АД примерно одинаково – на -10,4; -11,8/-8,2; -8,9 мм рт. ст. Сопоставимо было и число больных, достигших целевого уровня АД. При увеличении дозы препаратов в 2 раза все они продемонстрировали незначительное нарастание антигипертензивного эффекта и числа пациентов, достигших целевого уровня АД. Однако при комбинации начальных доз БРА с ГХТ наблюдалось отчетливое нарастание антигипертензивной эффективности с увеличением числа пациентов, достигших целевого АД, до 70% [2].

У больных с низко- и норморениновой АГ эффективность БРА может быть недостаточной, добавление же диуретика помогает ее повысить. В результате эта комбинация (БРА + диуретик) эффективно снижает АД практически у всех пациентов независимо от исходной активности РААС, что позволяет использовать ее при нормо- и даже гипорениновой формах АГ [2].

Дополнительное снижение АД при комбинированной терапии диуретиком и БРА также обусловлено тем, что последние потенцируют натрийуретический эффект мочегонных препаратов, повышая их эффективность. Совместное применение БРА и диуретиков приводит к аддитивному антигипертензивному эффекту при использовании меньших доз АГП.

БРА предотвращают развитие гипокалиемии, возникающей в результате стимуляции выработки альдостерона под действием диуретиков, за счет уменьшения активности АТ II и снижения концентрации альдостерона, что способствует обратному всасыванию калия, теряемому при назначении мочегонных препаратов [2]. Одновременное совместное применение БРА и диуретиков способствует усиленному выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом. Также крайне важно, что совместное применение диуретиков и БРА позволяет пред-

Рис. 2. COSIMA. Сопоставление эффекта комбинированной терапии ирбесартаном/ГХТ или валсартаном/ГХТ на выраженность снижения АД по данным СМАД и клинического измерения АД.

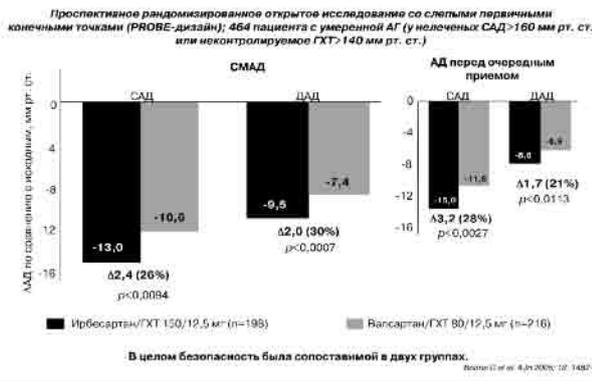


Рис. 3. Влияние комбинированной терапии ирбесартаном/ГХТ 150/12,5 мг на показатели СМАД.

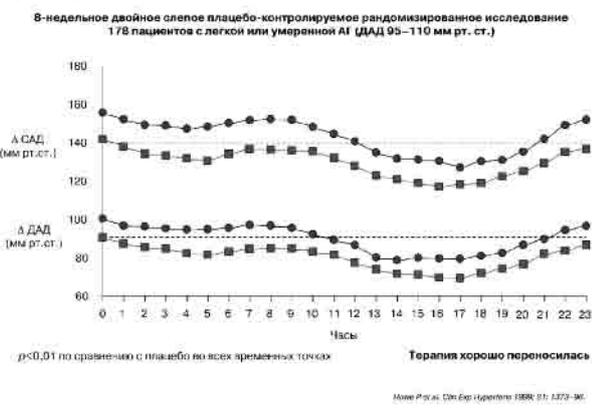
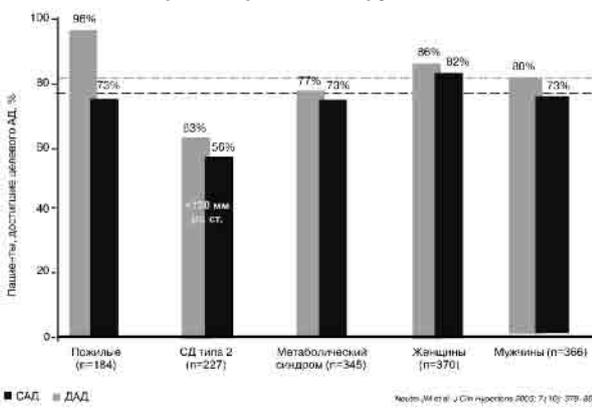


Рис. 4. INCLUSIVE: достижение целевых значений АД к 18-й неделе терапии в разных подгруппах пациентов.



отвратить отрицательное влияние диуретиков на углеводный обмен, на инсулинорезистентность [1, 2].

Следовательно, сочетание БРА с диуретиками, в том числе с ГХТ, является заведомо рациональной комбинацией, которая обладает практически теми же преимуществами, что и комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с диуретиками, но имеет лучший профиль переносимости.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2010 г.) впервые сформулированы показания к назначению рациональных комбинаций [1]. Комбинация БРА и антагонистов кальция имеет самый широкий из всех рациональных комбинаций спектр показаний, включая следующие [1]:

- хроническая сердечная недостаточность;
- диабетическая и недиабетическая нефропатия;
- микроальбуминурия;
- гипертрофия миокарда левого желудочка;

- сахарный диабет;
- метаболический синдром;
- пожилой возраст;
- изолированная систолическая АГ;
- кашель при приеме ИАПФ.

Антигипертензивная терапия комбинацией БРА с диуретиком обеспечивает равномерный и длительный антигипертензивный эффект, что позволяет достичь целевого уровня АД у 80–90% пациентов [2]. В начале лечения необходимо учитывать медленное нарастание антигипертензивного эффекта и оценивать его примерно на 2–4-й неделе лечения, недооценка этого факта может привести к необоснованной замене препарата. Максимум антигипертензивного действия комбинации БРА с ГХТ наблюдается к 12-й неделе лечения. Плавное снижение АД хорошо переносится пациентами, не вызывает симптомов гипотонии даже при значительном снижении АД. Выявленная эффективность и отличная переносимость комбинации БРА с ГХТ несомненно способствуют значительной приверженности пациентов назначенному лечению [2].

В настоящее время в России зарегистрирована и широко применяется ФК Коапровель – сочетание ирбесартана с ГХТ. Эффективность и безопасность данной ФК хорошо известны. Так, М.Кочарг и соавт. [4] опубликовали результаты слепого плацебо-контролируемого исследования (4x4-факторного). Пациенты с исходным диастолическим АД (ДАД) 95–110 мм рт. ст. принимали 1 раз в день 1 из 16 разных двойных слепых ФК:

- ирбесартан (0, 37,5, 100 и 300 мг);
- ГХТ (0, 6,25, 12,5 и 25 мг).

Общий период наблюдения составил 8 нед. Конечная точка – изменение ДАД, измеренного в положении сидя, к 8-й неделе. Данное исследование продемонстрировало высокую антигипертензивную эффективность Коапровеля, причем самой эффективной комбинацией являлся Коапровель 300/25 (см. рис. 1). Среднее снижение систолического АД (САД)/ДАД на терапии комбинацией ирбесартан 300 мг/ГХТ 25 мг составило -23,1/-14,4 мм рт. ст. При этом данная комбинация не показала большего количества побочных эффектов по сравнению с низкодозовой комбинацией или монотерапией ирбесартаном [4].

Поскольку в настоящее время в распоряжении врача имеется большой выбор ФК, в том числе ФК БРА+ГХТ, особый интерес представляют результаты сравнительных исследований Коапровеля с другими комбинациями. Так, целью исследования COSIMA (the Comparative Study of Efficacy of Irbesartan/HCTZ with Valsartan/HCTZ Using Home Blood Pressure Monitoring in the Treatment of Mild-to-Moderate Hypertension) было сравнение антигипертензивной эффективности комбинированных форм ирбесартана 150 мг/ГХТ 12,5 мг и валсартана 80 мг/ГХТ 12,5 мг [5]. В исследовании приняли участие 464 пациента с АГ (нелеченая АГ – САД > 160 мм рт. ст., неконтролируемая АГ – САД > 140 мм рт. ст.).

Дизайн исследования: 13 нед наблюдения, проспективное рандомизированное открытое, оценка первичной конечной точки (слепой метод); PROBE-дизайн. Первичной конечной точкой являлась разница в изменении среднего САД после 8 нед лечения. Антигипертензивная эффективность комбинации ирбесартан/ГХТ была достоверно большей по сравнению с комбинацией валсартан/ГХТ как по данным рутинного измерения АД, так и по результатам суточного мониторинга АД (СМАД); рис. 2. В дневные часы снижение АД на фоне лечения комбинацией ирбесартан/ГХТ было на 35 и 20% (для САД и ДАД соответственно) больше, чем на фоне терапии комбинацией валсартан/ГХТ. В ночные часы различия также были достоверными и составили 35 и 24% соответственно для САД и ДАД в пользу комбинации ирбесартан/ГХТ.

В этом исследовании также было доказано, что на Коапровеле (ирбесартан 150 мг/ГХТ 12,5 мг) больные достоверно чаще достигают целевых значений АД (51% по

данным офисного измерения АД и 52,9% при СМАД), чем на комбинации валсартан 80 мг/ГХТ 12,5 мг (41,9% по данным офисного измерения АД и всего 33,2% по СМАД). В целом безопасность в группах была сопоставимой [5].

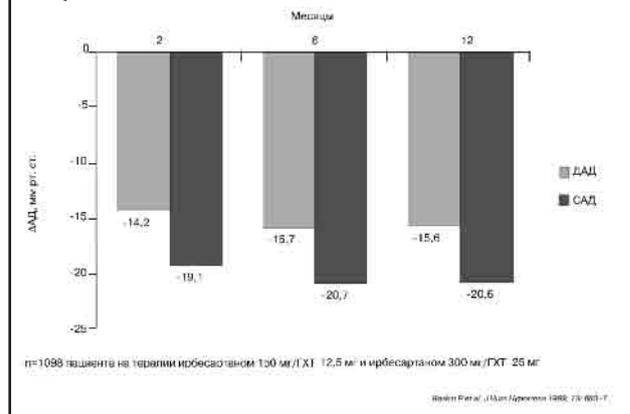
О высокой антигипертензивной эффективности Коапроделя 150/12,5 мг в течение суток по данным СМАД сообщают P.Нове и соавт. [6]: через 8 нед среднее САД снизилось на 22,1 мм рт. ст., среднее ДАД – на 13,5 мм рт. ст., среднее САД – на 22,7 мм рт. ст. и среднее ДАД – на 13,2 мм рт. ст., что достоверно отличало препарат от плацебо. В этом рандомизированном двойном слепом исследовании принимали участие больные АГ с исходным уровнем ДАД 95–110 мм рт. ст. При этом Коапродель достоверно снижая АД в течение всех суток, не меняет нормальный циркадный ритм АД (рис. 3) [6].

А.Соса и соавт. [7] оценивали эффект однократного приема другой дозировки Коапроделя (ирбесартан 300 мг + ГХТ 25 мг) на циркадный профиль АД при СМАД. Это было многоцентровое проспективное открытое исследование продолжительностью 12 нед. В него включали больных АГ с АД >140/90 мм рт. ст., неконтролируемым на предшествующей терапии, дизайн исследования предусматривал «отмывочный» период (1 нед). Среднее изменение 24-часового САД/ДАД от исходного к 12-й неделе составило -22,7/-13,2 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднего САД/ДАД – -24,4/-14,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднего САД/ДАД – -20,9/-12,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Целевого АД по данным рутинного измерения (<140/90 мм рт. ст.) достигли 45,6% больных, а целевого среднего АД по СМАД (<135/85 мм рт. ст.) – 70,2% (!) пациентов. Авторы делают вывод, что ФК ирбесартан/ГХТ 300/25 мг при приеме 1 раз в день продемонстрировала выраженный эффект в снижении 24-часового АД и имела хорошую переносимость [7].

Сходные цели имело и 22-недельное проспективное открытое исследование INCLUSIVE (The IrbesartaN/hydroChlorothiazide (HCTZ) blood pressure reductionS in DiVerse patient populations), в котором оценивали эффективность и безопасность терапии двух вариантов сочетания доз Коапроделя (ирбесартан/ГХТ 150/12,5 и 300/25 мг) у пациентов с неконтролируемой АГ на предшествующей антигипертензивной монотерапии [8]. В нем участвовали 844 пациента с неконтролируемой на монотерапии мягкой и умеренной АГ. До перевода на Коапродель 34% больных получали ИАПФ, 20% – БРА, 20% – антагонисты кальция, 14% – диуретики, 11% – β -адреноблокаторы. Дизайн исследования предусматривал титрацию дозы Коапроделя, в конечном итоге оценивали среднее изменение САД к 18-й неделе терапии. Уже на 10-й неделе лечения ирбесартаном/ГХТ отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение САД на 15,1 и ДАД – на 7,2 мм рт. ст., а на 18-й неделе оно составило -21,5 мм рт. ст. для САД и -10,4 мм рт. ст. – для ДАД ($p < 0,001$). При этом выявлен высокий процент достижения целевого АД в разных подгруппах пациентов с АГ – до 95% (рис. 4). Терапия Коапроделем хорошо переносилась [8].

Поскольку медикаментозное лечение АГ необходимо проводить неопределенно долго [1], очень важны результаты работы P.Raskin и соавт. [9] – открытого исследования оценки безопасности, переносимости и антигипертензивной эффективности ирбесартана/ГХТ при длительном применении (в монотерапии или с другими АПФ). Данное исследование являлось продолжением двух рандомизированных двойных слепых исследований с пациентами на монотерапии ирбесартаном, ГХТ, а также комбинации ирбесартан/ГХТ или плацебо. Если не достигали целевых цифр АД (<140/<90 мм рт. ст.), то титровали последовательно дозы ирбесартана/ГХТ в интервале от 2 до 4 нед до доз 150/12,5 и затем до 300/25 мг, при необходимости назначали дополнительную терапию (атенолол или нифедипин). Конечной точкой было среднее изменение САД и ДАД в положении сидя через 2, 6 и 12 мес. Результаты исследования свидетельствуют о достоверном снижении АД у пациентов с мягкой и уме-

Рис. 5. Достоверное снижение АД у пациентов с мягкой и умеренной АГ и длительное сохранение эффекта на протяжении 12 мес.



ренной АГ и, главное, длительном сохранении эффекта (на протяжении 12 мес); рис. 5. К 12 мес терапии САД/ДАД (при измерении сидя) снизилось на 20,6/15,6 мм рт. ст. соответственно. На терапии ирбесартаном и ирбесартаном/ГХТ достигли целевого АД (<140/90 мм рт. ст.) 65% пациентов через 2 мес, 75% – через 6 мес и 70% – через 12 мес. Достоверной разницы в переносимости ирбесартана/ГХТ и ирбесартана при длительном применении не было [9].

Очень важно подчеркнуть, что ирбесартан является наиболее изученным препаратом из группы БРА в плане нефропротективных свойств. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IDNT (The IrbesartaN Diabetic Nephropathy Trial) с участием 1590 пациентов сравнивали эффективность применения ирбесартана (300 мг/сут), антагониста кальция амлодипина (10 мг/сут) и плацебо у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и поражением почек [10]. Длительность наблюдения составила в среднем 2,6 года. Частота развития осложнений при применении ирбесартана была на 20% ниже, чем в группе плацебо, и на 23% ниже, чем в группе амлодипина. При этом риск удвоения исходного уровня креатинина был ниже, чем в указанных группах соответственно на 33 и 37%, а риск развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) – на 23%. Особенно важно, что нефропротективный эффект ирбесартана в исследовании IDNT не зависел от уровня АД [10].

В другом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с применением ирбесартана IRMA-2 (The IrbesartaN in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria) у 590 больных АГ и сахарным диабетом 2-го типа было зарегистрировано достоверное дозозависимое снижение частоты развития микроальбуминурии – независимого фактора риска развития почечных и сердечно-сосудистых осложнений: в группе плацебо таких больных оказалось 14,9%, в группе ирбесартана (150 мг) – 9,7%, в группе ирбесартана (300 мг) – 5,2%. Снижение риска развития диабетической нефропатии также не зависело от антигипертензивного эффекта препарата [11].

Комбинация Коапродель в России представлена тремя вариантами сочетания доз (ирбесартан 150 мг/ГХТ 12,5 мг, ирбесартан 300 мг/ГХТ 12,5 мг, ирбесартан 300 мг/ГХТ 25 мг), что позволяет индивидуализировать лечение и назначать данный препарат широкому кругу пациентов. Учитывая высокую антигипертензивную эффективность данной комбинации, равномерный и длительный антигипертензивный эффект, плавное снижение АД и отличную переносимость, Коапродель может по праву рассматриваться как терапия 1-й линии у больных АГ высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Это позволит повысить эффективность лечения АГ и снизить сердечно-сосудистую смертность.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
2. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика, 2007; с. 86–94.
3. Кукес ВГ. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
4. Kochar M, Gutbrie R, Triscari J et al. Matrix study of irbesartan with hydrochlorothiazide in mild-to-moderate hypertension et al. *Am J Hypertens* 1999; 12: 797–805.
5. Bobrie G, Delonca J, Moulin C et al for the COSIMA Investigators. A home blood pressure monitoring study comparing the antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonist fixed combinations. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1482–8.
6. Howe P, Phillips P, Saini R, Kassler-Taub K. The antihypertensive efficacy of the combination of irbesartan and hydrochlorothiazide assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Irbesartan Multicenter Study Group. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 1373–96.
7. Coca A, Calvo C, Sobrino J et al. Once-daily fixed-combination irbesartan 300 mg/hydrochlorothiazide 25 mg and circadian blood pressure profile in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 2003; 25: 2849–64.
8. Neutel JM, Saunders E, Bakris GL et al. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens* 2005; 7 (10): 578–86.
9. Raskin P, Gutbrie R, Flack J et al. The long-term antihypertensive activity and tolerability of irbesartan with hydrochlorothiazide. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 683–7.
10. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Nephrol* 2005; 16: (10): 3027–37.
11. Persson F, Rossing P, Hovind P et al. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: an IRMA 2 substudy. *Diabetes* 2006; 55: (12): 3550–5.

Фармакоэпидемиологическое исследование диуретиков при лечении гипертонической болезни в амбулаторных условиях

А.И.Пономарева¹, О.Г.Компаниец¹, Р.М.Линчак², М.М.Немировская³, М.В.Строкань¹, А.Э.Бабич¹

¹ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар;

²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва;

³ГБУЗ Краевой клинический госпиталь для ветеранов войн Минздрава России, Краснодар

Резюме

Цель работы – фармакоэпидемиологический анализ структуры и обоснованности назначения диуретической терапии пациентам с гипертонической болезнью (ГБ) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Проведен сравнительный ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ структуры назначений диуретиков по данным амбулаторных карт за 2011–2014 гг. Проводилась выкопировка данных из амбулаторных карт поликлиник Краснодарского края методом сплошной выборки (421 пациент) с последующей оценкой соответствия современным рекомендательным документам.

Результаты. В сравнении с результатами региональных исследований прошлых лет существенно возросло использование торасемида у пациентов с ГБ, не осложненной хронической сердечной недостаточностью – ХСН (12%). Приоритетом среди диуретиков пользовались гидрохлоротиазид (24%) и индапамид (20%), спиронолактон (20%). Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или сартан в составе фиксированной комбинации с диуретиком рекомендован в 20% амбулаторных карт. Структура распределения диуретиков в группе ГБ, осложненной ХСН II–IV функционального класса, показала доминирование спиронолактона – 26%, гидрохлоротиазида – 15%, торасемида – 13%, индапамида – 7%; комбинацию спиронолактона и торасемида получали 14% пациентов, спиронолактона и гидрохлоротиазида – 6%, спиронолактона и фуросемида – 1%, в 4% амбулаторных карт регистрировалось назначение тройной комбинации монокомпонентных диуретиков.

Заключение. Не выявлено применения диуретиков в нерациональных комбинациях, вне показаний и при наличии противопоказаний. Назначение современных диуретиков с продолжительным действием и с меньшим риском побочных эффектов будет способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии. При наличии показаний к использованию диуретика и препарата из группы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы необходимо активнее использовать фиксированные комбинации лекарственных средств. Анализ объема и обоснованности назначения диуретической терапии пациентам с ГБ в условиях реальной клинической практики показал соответствие современным национальным рекомендациям по лечению ГБ и ХСН.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фармакоэпидемиология.

Pharmacoepidemiological study of recommendations of diuretics for the treatment of hypertension in the outpatient setting
A.I.Ponomareva, O.G.Kompaniets, R.M.Linchak, M.M.Nemirovskaya, M.V.Strokan, A.E.Babich

Summary

The aim of the study is pharmacoepidemiological analysis of the structure and reason ability of diuretic therapy in patients with hypertensive disease (HD) in 'real-life' clinical practice settings.

Material and methods. We underwent the retrospective pharmacoepidemiological comparative analysis of the structure of diuretic therapy viewing outpatient cards from 2011 to 2014. We extracted data from outpatient cards in outpatient department of Краснодар Territory using continuous sampling method (421 patients) with the subsequent assessment in accordance with modern guidance materials.

Results. In comparison with the regional study historic results the administration of torsemide had significantly increased in patients with HD and noncomplicated chronic cardiac failure (12%). The priority drugs for the administration among diuretics were hydrochlorothiazide (24%) and indapamide (20%), spironolactone (20%). The ACE inhibitor or sartin using in fixed combination with diuretic was recommended in 20% of outpatient cards. Structure of diuretic distribution in group of patients with HD, associated with CHF (II-IV functional class) had showed the efficiency of spironolactone 26%, hydrochlorothiazide – 15%, torsemide – 13%, indapamide – 7%; the combination of spironolactone and torsemide was received by 14% of patients, the combination of spironolactone and hydrochlorothiazide – 6%, spironolactone and furosemide – 1%, in 4% of outpatient cards we noticed the triple combination of monocomponent diuretic.

Conclusion. We did not find unreasonable administration of diuretic therapy combination out of indication and in the presence of contradictions. The prescription of modern long-term diuretics associated with lower risk of side-effects developing will improve efficiency and safety of pharmacootherapy. It is very important to use fixed drugs combination in case of administration the diuretic and agents of renin angiotensin system inhibitors. The volume and prescription reason ability analysis of diuretic therapy in patients with HD in 'real-life' clinical practice settings has shown compliance with modern national guidance materials for the HD and CHF treatment.

Key words: pharmacoepidemiology, hypertension, diuretics, ACE inhibitors, chronic heart failure.

Сведения об авторах

Пономарева Ася Игоревна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет
Компаниец Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет
Линчак Руслан Михайлович – д-р мед. наук, доц., зам. дир. по научной и амбулаторно-поликлинической работе ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Немировская Мария Михайловна – зам. нач. ГБУЗ Краевой клинической госпиталь для ветеранов войн
Строкань Маргарита Валерьевна – ординатор каф. клинической фармакологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет
Бабич Анна Эдуардовна – ординатор каф. терапии №2 факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет; ГБУЗ Краевая клиническая больница №1 Минздрава Краснодарского края

Базовыми методиками фармакоэпидемиологического анализа являются количественная и качественная оценка использования лекарственных средств в рамках определенной системы здравоохранения, региона или группы [1]. Программы оценки использования лекарственных средств (Drug Utilization Evaluation – DUE) особенно актуальны в изучении распространенных заболеваний, приводящих к высоким финансовым расходам на их лечение и профилактику жизнеугрожающих и инвалидизирующих осложнений. Глобальный характер проблемы артериальной гипертензии (АГ) неоднократно постулировался данными эпидемиологических исследований: в мире от ГБ страдают 30%, в России – 40% населения [2]. Как в качестве препаратов 1-й линии терапии неосложненной ГБ, так и в качестве дополнения к уже проводимой, но недостаточно эффективной антигипертензивной терапии, диуретики включены в отечественные и зарубежные клинические рекомендации [3, 4] и «Стандарты первичной медико-санитарной помощи при первичной АГ (гипертонической болезни)» Минздрава России [5]. Экспертные сообщества специалистов по изучению ГБ подчеркивают роль диуретиков в фармакотерапии особо сложных пациентов, в частности, при резистентной ГБ диуретики являются единственным клинико-фармакологическим классом препаратов, подключение которого строго обязательно [3, 4, 6].

Цель исследования

Фармакоэпидемиологический анализ объема и обоснованности назначения диуретической терапии пациентам с ГБ в условиях реальной клинической практики.

Методы исследования

Проведен сравнительный ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ назначения диуретиков по данным источников первичной медицинской документации за 2011–2014 гг. (421 пациент). В этой работе оценивались объем и качество диуретической терапии в подгруппе пациентов, имеющих ГБ и фибрилляцию предсердий (ФП). Проведен анализ результатов, полученных при выкопировке данных методом сплошной выборки из амбулаторных карт поликлиник Краснодарского края.

Результаты исследования и обсуждение

В исследованной группе пациентов диуретики назначались в 43,3% случаев. Тактика применения диуретиков в качестве антигипертензивного средства и при хронической сердечной недостаточности (ХСН) имеет общеизвестные отличия [3–6], поэтому при оценке объема и качества диуретической терапии данные анализировались отдельно в 2 группах: 1-я группа – с неосложненной ГБ (51 пациент) и 2-я группа – с ГБ и ХСН (123 больных). Приоритетом в 1-й группе пользовались гидрохлоротиазид (24%) и индапамид (20%). Несколько неожиданно выявился высокий уровень распространения спиронолактона (20%). В то же время с учетом того, что у всех пациентов, включенных в анализ, ГБ сочеталась с разными формами ФП, можно предположить, что активное назначение спиронолактона связано с хорошей информированностью врачей об особо важной роли альдостерона при этом нарушении ритма. Последние рекомендации Российского кардиологического общества по диагности-

ке и лечению ФП подчеркивают повышение уровня альдостерона у пациентов с ФП, 12-кратное увеличение риска развития этой аритмии у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, положительный эффект антагонистов альдостерона в опытах на животных и продолжающиеся целенаправленные исследования этих препаратов у пациентов с ФП. Помимо этого высокая частота назначения спиронолактона в нашем исследовании может объясняться широким освещением в специализированной литературе негативных кардиотропных эффектов альдостерона, активностью производителей, акцентированием возможности патогенетического антигипертензивного действия препарата при минимизированных условиях верификации гиперальдостеронизма [7]. Назначение блокаторов минералокортикоидных рецепторов пациентам с ГБ особенно рекомендуется экспертами ведущих кардиологических сообществ при наличии симптомной ХСН II–IV функционального класса (ФК) на фоне перенесенного инфаркта миокарда со снижением фракции выброса 35% и менее или при сохранной систолической функции и неэффективности комбинированной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторами. В то же время одним из недостатков наиболее часто применяемого антиальдостеронового диуретика спиронолактона является его короткое действие, требующее дополнение препаратами, обеспечивающими суточный контроль артериального давления (АД). Изучение структуры распределения диуретиков выявило положительную тенденцию оптимизации назначения торасемида как диуретика с антиальдостероновым действием. Так, в сравнении с результатами наших региональных исследований прошлых лет существенно возросло назначение этого препарата (12%). В предшествующем исследовании с преимущественной выкопировкой данных из амбулаторных карт 2010–2012 гг. торасемид не рекомендовался для пациентов с ГБ, не осложненной ХСН [8]. С 2011 г. для торасемида зарегистрировано показание АГ [9], что отразилось на фармакоэпидемиологическом всплеске рекомендации этого препарата в последние годы. Антигипертензивный эффект торасемида подтвержден в многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях. Продемонстрирована способность торасемида добиться достоверного снижения АД с сохранением эффекта в течение 24 ч по результатам амбулаторного мониторинга АД [10, 11]. Исследование PULPRES [12] показало, что торасемид уже в субдиуретических дозах может контролировать ключевые параметры риска у больных АГ, в частности пульсовое АД. В действующей инструкции к препарату указана начальная доза 2,5 мг (1/2 таблетки по 5 мг) 1 раз в день для лечения АГ. При необходимости доза может быть увеличена до 5 мг 1 раз в день; при отеком синдроме обычная терапевтическая доза составляет 5 мг 1 раз в день, при необходимости дозу следует постепенно увеличить до 20–40 мг. Торасемид имеет широкий терапевтический диапазон – от 2,5 мг/сут до максимальной 200 мг/сут, что подчеркивает его высокую безопасность. Максимальная доза может назначаться на длительный период или до момента исчезновения отеков [9]. Интересно отметить данные R.Hermida и соавт. [13] о преимуществе вечернего назначения препарата в сравнении с традиционным для диуретиков утренним. Имеется информация о выраженном эффекте торасемида у женщин [29],

что согласуется с фармакокинетическими и фармакогенетическими исследованиями, продемонстрировавшими выраженное снижение элиминации торасемида у женщин по сравнению с мужчинами, предположительно связанное с полиморфизмом SLCO1B1c.521T>C транспортера органических анионов OATP1B1, который переносит лекарственные средства в печени [14, 15]. Известно, что торасемид является субстратом OATP1B1, причем захват торасемида значительно снижается при наличии 521C-варианта этого транспортера [14].

В исследуемой 1-й группе обращает на себя внимание положительный факт отсутствия фуросемида при лечении ГБ, не осложненной ХСН. Сочетание двух диуретиков в свободной форме получали 6% пациентов, комбинации диуретиков из одной подгруппы не применялись. Диуретик в составе фиксированной комбинации с β -адреноблокатором назначен у одного пациента. ИАПФ или сартан в составе фиксированной комбинации с диуретиком рекомендован в 20% амбулаторных карт. Во же время у большинства пациентов подобранные дозы этих препаратов в свободной форме позволяют сделать равноценную по дозированию замену на фиксированную форму выпуска с целью повышения комплаентности и/или снижения стоимости лечения. Только в одной амбулаторной карте применение фиксированной комбинации (валсартан 160 мг + гидрохлоротиазид 25 мг) в сочетании с гидрохлоротиазидом 25 мг в свободной форме (общая суммарная доза тиазида 50 мг/сут) превышало метаболически нейтральную (6,25–12,5 мг).

Формирование гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при ГБ является важным отягощающим патологическим процессом и предиктором грозных осложнений [16, 17]. Среди лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии, но с признаками ГЛЖ по электрокардиограмме 33% мужчин и 21% женщин умирают в течение 5 лет. Примечательно, что увеличение массы миокарда ЛЖ ассоциируется с возрастанием риска смертности от разных причин более чем в 2 раза [18]. В метаанализе 8 крупных рандомизированных исследований, включавшем данные 24 390 пациентов с АГ, ГЛЖ оказалась более значимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, чем возраст, АГ, сахарный диабет, инфаркт миокарда в анамнезе и почечная недостаточность, уступив лишь мужскому полу и инсульту в анамнезе [19]. В нашем исследовании ГЛЖ выявлена у 33,3% пациентов в 1-й группе и 45,5% – во 2-й. Ряд исследований доказали позитивное влияние некоторых диуретиков на процессы ремоделирования сердца и сосудов [20, 21]. Новый для гипертензиологии диуретик торасемид также хорошо изучен в отношении эффектов на ГЛЖ. Торасемид не только нормализует АД, но и уменьшает индекс массы миокарда ЛЖ, конечный диастолический и систолический диаметр ЛЖ [22, 23]. Е.Е.Авериным показано положительное влияние на ремоделирование: при добавлении к комбинированной терапии больных торасемида (Диувер) через 2 года лечения произошли не только достоверно большее снижение индекса массы миокарда ЛЖ, но и изменение типов ремоделирования, выражающееся улучшением геометрии ЛЖ [22]. Многие исследователи связывают эти эффекты со способностью торасемида блокировать эффекты альдостерона [7, 15, 24]. Альдостерон вызывает значительные патологические изменения в сосудах мозга, сердца, почек [15, 25, 26]. Избыток альдостерона ассоциируется с большей массой миокарда, его фиброзом и ремоделированием в сравнении с пациентами с эссенциальной АГ при одинаковых уровнях АД. Помимо давно известных гипертензивных эффектов на рецепторы минералокортикоидов в эпителиальных клетках, регулирующих транспорт натрия, калия и воды, имеется ряд дополнительных эффектов альдостерона на уровне эндотелиальных клеток, миокарда и головного мозга, которые также влияют на АД и сократительную функцию миокарда [26]. В дополнение к влиянию на объем плазмы альдостерон приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и эн-

дотелиальной дисфункции, участвуя таким образом в патогенезе АГ и развитии осложнений со стороны органов-мишеней. В нашем исследовании показано достаточно частое назначение спиронолактона у пациентов с АГ, не осложненной ХСН. При наличии ХСН в соответствии с исследованием RALES о снижении риска смерти на 27% спиронолактон позиционируется в настоящее время как необходимый препарат при ХСН II ФК с застойем и пациентам с III–IV ФК ХСН [27]. Обоснованно ли совместное назначение спиронолактона и торасемида? Прежде всего, врачи должны учитывать положительный опыт нескольких десятилетий безопасного применения комбинации петлевых и калийсберегающих диуретиков. Кроме того, в некоторых работах упоминается снижение торасемидом почечной элиминации спиронолактона [7, 28], что, как мы предполагаем, позволит у некоторых пациентов уменьшить суточную дозу спиронолактона. Логично предположить позитивный эффект комбинации торасемида и спиронолактона в отношении снижения риска гиперкалиемии, обусловленной применением калийсберегающего диуретика, однако в настоящее время какая-либо дополнительная информация по этому вопросу в инструкции к этим препаратам не включена. Анализ описания торасемида и спиронолактона в базе Государственного реестра лекарственных средств Минздрава России [9], в работах Д.А.Сычева [7], Т.Волке [28] позволяет считать эту комбинацию рациональной в связи с взаимодополняющими фармакодинамическими эффектами. Задача устранения отеочного синдрома на фоне ХСН с точки зрения достаточной длительности действия препарата и наличия зарегистрированного показания «отеочный синдром» требует применения торасемида, так как гидрохлоротиазид, фуросемид, равно как и спиронолактон, – короткодействующие препараты, а индапамид является крайне слабым диуретиком, поэтому не имеет показания «отеочный синдром» [9]. Кроме того, прямое проспективное сравнение выраженности ятрогенных метаболических проблем и электролитного дисбаланса на фоне гидрохлоротиазида и торасемида доказало неоспоримый приоритет безопасности торасемида [29].

Структура распределения диуретиков во 2-й группе показала доминирование в монотерапии спиронолактона – 26%, гидрохлоротиазида – 15%, торасемида – 13%, индапамида – 7%. Комбинацию спиронолактона и торасемида получали 14% пациентов, спиронолактона и гидрохлоротиазида – 6%, спиронолактона и фуросемида – 1%, у 1 больного применялся торасемид с гидрохлоротиазидом в дозе 37,5 мг. В 4% амбулаторных карт регистрировалось назначение тройной комбинации монокомпонентных диуретиков (торасемид + гидрохлоротиазид + диакарб или торасемид + гидрохлоротиазид + верошпирон), у 1 пациентки одновременно – 4 диуретика из разных подгрупп (торасемид + гидрохлоротиазид + диакарб + спиронолактон), что допустимо с точки зрения потенцирования диуретического действия у пациентов с отеочным синдромом. Диуретики в составе фиксированных комбинаций с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы принимали 14% пациентов.

Сопоставление результатов нашего исследования с предшествующим, в котором анализировалась структура диуретиков в стационарах региона [8], показало более высокую частоту назначения фуросемида в стационарной практике в сравнении с амбулаторной, что связано прежде всего с его быстрым действием при купировании гипертонического криза, наличием инъекционной формы фуросемида, применяющейся при резистентных отеках. При длительном лечении ГБ в амбулаторной практике обоснованным приоритетом из петлевых диуретиков пользуется торасемид как в монотерапии, так и в комбинированном назначении с другими диуретиками, что согласуется с результатами проспективных исследований. Так, сравнение влияния торасемида и фуросемида показало, что замена фуросемида на торасемид приводила к более значимой динамике показателей качества жиз-

ни, способствовала снижению выраженности ортостатической реакции, оптимизации суточного профиля АД. Кроме того, замена фуросемида на торасемид позволяет достоверно повысить дозы β -адреноблокаторов [30]. Значимое влияние торасемида на течение и исходы ХСН по сравнению с фуросемидом доказано в исследовании TORIC [31]. У пациентов, принимавших торасемид обычной формы высвобождения, общая смертность была ниже на 51,5%, сердечно-сосудистая смертность – на 59,7%, внезапная смертность – на 65,8%, чем у больных, принимавших фуросемид. Режим дозирования торасемида позволяет стартовать с 5 мг/сут с постепенным увеличением при необходимости до обычно используемой дозы 20 мг/сут, при хронической болезни почек начальная доза может быть 20 мг/сут [9]. Торасемид особенно эффективен у женщин в период постменопаузы, так как у этих женщин чаще формируется низкорениновая объемозависимая АГ [29]. Вместе с тем присущие торасемиду гендерные особенности, в частности, более медленное его выведение у женщин, становятся предметом научных исследований, направленных на выявление аддитивных механизмов действия диуретика [14]. Для пациентов, имеющих ГВ в сочетании с нарушениями ритма сердца, особенно важно отсутствие клинически значимого снижения концентрации калия в крови на фоне торасемида [29]; в литературе обсуждается потенциальное антиаритмогенное действие препарата, которое, как предполагается, осуществляется за счет уменьшения фиброза миокарда и его жесткости, улучшения функции ЛЖ, что в совокупности способно уменьшить риск развития желудочковых и предсердных тахикардий [32]. В целом эффекты торасемида, как и более ранних диуретиков, хорошо изучены, имеется уверенная доказательная база их применения в разных клинических ситуациях, и основной задачей в рамках практического здравоохранения является обеспечение верной стратегии их назначения.

Проведенное нами фармакоэпидемиологическое исследование объема и структуры врачебных назначений диуретиков для лечения ГВ в поликлиниках Краснодарского края не выявило применения диуретиков вне показаний и при наличии противопоказаний, нет превышения доз при использовании монокомпонентной диуретической терапии. Однако в 1,7% случаев при назначении фиксированных комбинаций, содержащих диуретик, одновременно с диуретиком в свободной форме существовала опасность высокого риска возникновения побочных эффектов, так как суммарная суточная доза, а именно гидрохлоротиазида, превышала оптимальную, хотя и не выходила за пределы максимально допустимой в инструкции. Инертность врачей в использовании фиксированных комбинаций, вероятно, обусловлена особенностями регламентирующих ограничительных документов. Диуретики с коротким периодом полувыведения во всех случаях рекомендованы врачами в составе комбинированной терапии с антигипертензивными препаратами других клинико-фармакологических групп, обеспечивающими 24-часовой контроль АД. Необходимо повысить информированность врачей о метаболической нейтральности и длительности действия торасемида и индапамида в сравнении с гидрохлоротиазидом; о показании АГ для торасемида и антиальдостеронового действия, детерминирующем его преимуществе для пациентов как с неосложненной ГВ, так и с сочетанием ГВ и ХСН. В целом врачи амбулаторного звена региона рекомендуют диуретики при лечении ГВ в соответствии с действующими инструкциями и национальными рекомендациями.

Литература

1. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). 13-е изд., перераб. и доп. Вып. XV. М.: Эхо, 2014.
2. Pereira M, Lumet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009; 27 (5): 963–75.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH/ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH/ESC Task Force on the

Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J*
 Doi:10.1093/eurheartj/ehb151 (in press).

4. Оганов Р.Г. Национальные рекомендации. 3-е изд. М.: Силлице-Полиграф, 2010.
5. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации. <http://www.rosminzdrav.ru>
6. Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ et al. The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2-therapy. *Can J Cardiol* 2009; 25 (5): 287–98.
7. Фомин В.В. Антиальдостероновое действие торасемида: случайность или необходимость? РМЖ. Кардиология. 2012; 14: 693–7.
8. Колпанищев О.Г., Аверин Е.Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. *Системные гипертензии*. 2013; 10 (1): 62–5.
9. ГРПС. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
10. Roca-Cusachs A, Aracil-Vilar J, Calvo-Gomez C et al. Clinical effects of torasemide prolonged release in mild-to-moderate hypertension: a randomized noninferiority trial versus torasemide immediate release. *Cardiovasc Ther* 2008; 26 (2): 91–100.
11. Lyseng-Williamson KA. Torasemide prolonged release. *Drugs* 2009; 69 (10): 1363–72.
12. Coca A. PULPRES Hypertension Unit. Effect of torasemide in monotherapy or associated to other antihypertensive drugs on pulse pressure in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15 (4 Pt 2): 113A–114A.
13. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A et al. Comparison of the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime administration of torasemide in essential hypertension. *Chronobiol Int* 2008; 25 (6): 950–70.
14. Werner U, Werner D, Heinbuechner S et al. Gender is an important determinant of the disposition of the loop diuretic torasemide. *J Clin Pharmacol* 2010; 50 (2): 160–8.
15. Свечев Д.А., Умарова А.Р., Богдан З.А. Клинико-фармакологические аспекты применения торасемида при артериальной гипертензии. РМЖ. Кардиология. 2012; 4: 170–6.
16. Конради А.О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. *Питертофия левого желудочка. Артериальная гипертензия*. 2005; 11 (2): 105–9.
17. Preis SR et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 120 (3): 212–20.
18. Lieb W et al. Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course: clinical correlates of short- and long-term change in the Framingham offspring study. *Circulation* 2009; 119 (24): 3085–92.
19. Gueyffier F et al. Identification of risk factors in hypertensive patients. *Circulation* 1999; 100 (18): 88–94.
20. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. и др. *Питертофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть III. Возможность обратного развития гипертрофии левого желудочка с помощью антигипертензивных препаратов.* Кардиология. 2004; 44 (4): 89–94.
21. 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.
22. Аверин Е.Е. Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка. *Сердечная недостаточность*. 2012; 13 (3): 158–63.
23. Kasama S. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92: 1434–40.
24. López B. Effects of loop diuretics on myocardial brosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (11): 2028–35.
25. Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности. *Cons. Med*. 2013; 15 (10): 18–23.
26. Guichard JL, Clark D 3rd, Calhoun DA, Abmed MI. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 321–31.
27. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.* *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
28. Bolke T, Achbammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs of today* 1994; 8: 1–28.
29. Ткачева О.Н., Рунчихина Н.К., Шарашикина Н.В. Торасемид: дополнительные преимущества применения при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. *Системные гипертензии*. 2013; 2: 9–13.
30. Борцова М.А., Ситникова М.Ю., Дорофейков В.В., Федотов П.А. Возможности коррекции суточного профиля артериального давления у больных с тяжелой сердечной недостаточностью: исследование ФУТОР (фуросемид/торасемид). *Артериальная гипертензия*. 2009; 15 (2): 126–31.
31. Cosin J, Diez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (4): 507–13.
32. Karagueuzian HS. Targeting cardiac fibrosis: a new frontier in antiarrhythmic therapy? *Am J Cardiovasc Dis* 2011; 1 (2): 101–9.

Публикация статьи осуществлена по заказу ООО «Тева» Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2
 Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru

Филогенетическая теория патологии. Общность становления в филогенезе патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии и синдрома резистентности к инсулину

В.Н.Титов

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

Резюме

В основу филогенетической теории патологии (алгоритма становления заболевания) мы заложили: 1) теорию и биологических функций, и биологических реакций *in vivo*; 2) регуляцию биологических функций и реакций, процессов метаболизма на трех филогенетически разных уровнях: а) аутокринном, на уровне клетки; б) паракринном – в паракринно регулируемых сообществах клеток и в) на уровне организма; 3) представления о формировании физиологических и афизиологических процессов («заболеваний цивилизации») на разных ступенях филогенеза. Единение патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии и синдрома инсулинорезистентности основано на функциональном несоответствии филогенетически ранних механизмов регуляции на уровне паракринных сообществ клеток и филогенетически более поздней регуляции на уровне организма. Патогенетическими факторами этого является нарушение *in vivo* биологических функций гомеостаза, трофиологии, эндэкологии и адаптации. Повышение уровня незатерифицированных жирных кислот в межклеточной среде является результатом активации липолиза в клетках паракринных сообществ, которые при отсутствии рецепторов не могут ингибировать филогенетически поздний инсулин, а не в инсулинозависимых адипоцитах. Становление патогенеза каждой из метаболических пандемий происходит динамично на разных ступенях филогенеза.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, филогенетическая теория патологии, синдром резистентности к инсулину.

Phylogentic theory of pathology. Common phylogenetic features in the pathogenesis of essential arterial hypertension and insulin resistance syndrome

V.N.Titov

Summary

Our phylogenetic theory of pathology (algorithm of a disease development) is based on 1) a theory of biological functions and biological reactions *in vivo*; 2) regulation of biological functions, reactions, and metabolic processes at three phylogenetically different levels: a) autocrine (cell level); b) paracrine (in paracrine-regulated cell communities) and c) total organism level; 3) conceptions on formation of physiological and aphysiological processes («civilization» diseases) at various stages of phylogenesis. Universal pathogenesis of essential arterial hypertension and insulin resistance syndrome is based on functional discrepancy between phylogenetically early regulatory mechanisms at the level of paracrine cell communities and phylogenetically late regulation at the organism level. Pathogenic factors of this discrepancy are impaired biological functions of homeostasis, trophology, endoecology and adaptation. An increase in the content of unesterified fatty acids in the intercellular medium results from activation of lipolysis in paracrine community cells which cannot inhibit phylogenetically late insulin, but not in insulin-dependent adipocytes. The formation of pathogenesis of each metabolic pandemic occurs dynamically at different stages of phylogenesis.

Key words: arterial hypertension, phylogenetic theory of pathology, insulin resistance syndrome.

Сведения об авторах

Титов Владимир Николаевич – д-р.мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липидов и липотропинов ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
E-mail: vn_titov@mail.ru

Более полувека назад сформирован такой методологический подход общей биологии, как единая технология становления в филогенезе функциональных систем [1]. Это в полной мере относится к формированию такой многоплановой причинно-следственной функциональной системы, какой является патогенез заболевания. Он развивается на уровне организма или в паракринно регулируемых сообществах клеток согласно единому биологическому алгоритму, если на время оставить без внимания особенности патологического процесса, которые определены этиологическими факторами. При постановке диагноза мы всякий раз обсуждаем клинические проявления заболевания, результаты диагностических тестов, которые мы сами характеризуем как «неспецифичные». Сумма неспецифичных тестов, которые можно выявить при разных заболеваниях, и формирует единый алгоритм становления патологического процесса, алгоритм патогенеза. Этиология определяет специфичность патологического процесса, патогенез становления обобщенного ответа организма на афизиологичные проявления *in vivo*. Общие черты патогенеза при становлении разных по этиологии заболеваний и объединяет теория патологии, теория становления заболевания, теория развития патологического процесса [2]. Общность патогенеза затрагивает и столь, казалось бы, далеко отстоящие друг от друга нарушения метаболизма, как эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) и синдром резистентности к инсулину (ИНС), инсулинорезистентность (ИР).

Филогенетическая теория патологии

Совершенствование методов диагностики, включая секвенирование и экспрессию генов, протеомику, метаболомику и (липидомику) [3], является результатом современного развития физической химии, биохимии и аналитического приборостроения [4]. Теория же становления болезней, теория патологии, которую мы имеем, сформирована в 1849 г., более 150 лет назад работами К.Рокитанского и Р.Вирхова [5, 6]. Они создали теорию в то время, когда не было ни генетики, ни биохимии, ни клинической химии. Не поэтому ли в клинике столь отчужденно происходит восприятие информации, которую позволяют получать современные методы диагностики [7]? Совершенствование медицинской науки и практики, тенденции развития общей биологии, физической химии и диагностических дисциплин требуют формирования новой теории патологии, теории XXI в. Желательно, чтобы такая теория вобрала: а) положения гуморальной и клеточной теории патологии XIX в.; б) достижения патологии в XX в.; в) положения физической химии и г) новые методологические подходы общей биологии [8].

Важными являются системное воззрение на медицину как на биологическую [9], «историческую» науку и анализ развития в филогенезе разных биологических функций (БФ) и биологических реакций (БР) у вида *Homo sapiens*. Желательно, чтобы новая теория патологии более полно соответствовала положениям фундаментальной медицины и на ее основе, используя систематический подход, создала условия для дальнейшего развития медицинской науки. Естественно, что в теориях XIX в. о «метаболиче-

ских пандемиях» ничего не сказано. В филогенетической теории патологии мы предлагаем рассматривать все происходящее *in vivo* с позиций БФ и БР.

Становление патофизиологии, патологии, формирование патогенеза «метаболических пандемий» происходило на ступенях филогенеза одновременно (параллельно) с физиологичным становлением каждой из БФ и БР. Формирование их в филогенезе было далеко не одновременным: между становлением в филогенезе ранних липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), далее липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и самых поздних липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) прошли многие миллионы лет. Между становлением на ступенях филогенеза БФ трофологии (питания) и локомоции (движение за счет поперечно-полосатых мышц) – дистанция в миллиарды лет. Если онтогенез – это анамнез особи, то филогенез – это единый анамнез последовательного становления на разных ступенях филогенеза физиологии, биохимии и патологии биологического вида *Homo sapiens* [10].

Основными методологическими приемами общей биологии являются:

- а) единение структуры и функции;
- б) единение основных этапов фило- и онтогенеза;
- в) единая технология становления в филогенезе функциональных систем;
- г) использование системного подхода для объяснения происходящего *in vivo*.

Мы предлагаем дополнить количество методологических приемов биологии еще двумя:

- а) преемственность становления в филогенезе БФ и БР;
- б) биологическая «субординация».

Становление БФ и БР в филогенезе происходило главным образом не на путях формирования чего-то принципиально нового, что характерно для мутаций, а путем последовательного совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях. Согласно приему биологической «субординации» новый уровень регуляции *in vivo* органично надстраивается над ранее существующими, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов он не может. Мы полагаем, если частота заболевания в популяции человека превышает 5–7%, то основу патогенеза его составляет нарушение БФ и БР, и для каждого из них патогенез надо выстраивать в аспекте становления его по этапам на разных ступенях филогенеза [11].

В основу филогенетической теории патологии (алгоритма становления заболевания) мы заложили все данные гуморальной и клеточной патологии XIX в.:

- 1) далее сформулированную нами теорию и БФ и БР *in vivo*;
- 2) регуляцию БФ и БР, процессов метаболизма на трех филогенетически разных уровнях:

- а) аутокринном, на уровне клетки;
- б) паракринном – в паракринно регулируемых сообществах клеток;
- в) на уровне организма;

3) представления о параллельном формировании физиологичных и афизиологичных процессов («заболеваний цивилизации») на разных ступенях филогенеза. Мы сохранили все положения клеточной патологии Р.Вирхова и основы гуморальной патологии К.Рокитанского. Теория патологии, единый алгоритм становления заболевания вне зависимости от особенностей его этиологии дает возможность разобраться в патогенезе каждого из 30 тыс. нозологических форм, которые включены в номенклатуру заболеваний Всемирной организации здравоохранения.

Теория БФ и БР

В течение миллионов лет на разных ступенях филогенеза далеко не одновременно сформировались БФ:

- трофологии, питания;
- гомеостаза;

- эндоекологии («чистоты» межклеточной среды);
- адаптации;
- продолжения вида;
- локомоции (движения);
- интеллекта.

Это надо принять во внимание при рассмотрении патогенеза «болезней цивилизации». Все болезни по классификации Всемирной организации здравоохранения мы вправе рассматривать как нарушения БФ и БР. Это позволяет понять, почему столь часто при разных по этиологии заболеваниях мы выявляем одни и те же симптомы, количественные изменения одних и тех же биохимических анализов, физико-химических параметров и сходные нарушения метаболизма [12]. БФ гомеостаза призвана реализовать одну цель: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда всего должно быть достаточно. В отличие от более обобщенного определения, данного Кенноном, функция гомеостаза, мы полагаем, призвана не допускать снижения концентрации субстратов или физико-химических параметров в общем пуле межклеточной среды ниже нижней границы физиологичного уровня. Реализуют функцию гомеостаза десятки специфичных физико-химических и биохимических реакций. Длительная реализация БФ гомеостаза невозможна без нормальной БФ трофологии, функции питания. При этом существенные различия можно выявить при реализации БР экзотрофии (при приеме пищи) и метаболических превращений в клетках экзогенных субстратов во время БР эндотрофии при отсутствии пищи и метаболизме запасенных *in vivo* жирных кислот (ЖК), и депонированной в цитозоле клеток глюкозы (ГЛЮ).

БФ эндоекологии призвана в физиологичных условиях не допускать превышения верхнего предела нормального (физиологичного) интервала ни одним из анализов и физико-химических параметров. Функция эндоекологии рассматривает такое превышение, как нарушение «чистоты» межклеточной среды, «замусоривание» ее. Любой из анализов, содержание которого превышает верхний предел физиологичного интервала, сенсорные системы *in vivo* расценивают как биологический «мусор». И если БФ гомеостаза реализуют десятки специфичных реакций, то функцию эндоекологии реализуют всего две неспецифичные БР: экскреции и воспаления, к которой при генерализованной *in vivo* инфекции присоединяется БР гипертермии [13]. Если молекулярная масса биологического «мусора» в межклеточной среде не выше 70 кДа (молекулярная масса альбумина – АЛБ), удаление его происходит при реализации БР экскреции в нефроне путем выведения с мочой. Если же молекулярная масса эндогенных флогенов (инициаторов воспаления) или экзогенных, инфекционных патогенов превышает эту величину и вывести их из организма при реализации реакцией экскреции невозможно, утилизация биологического «мусора» происходит *in situ* при реализации БР воспаления.

Условием активации *in vivo* БФ эндоекологии, БР воспаления является накопление в межклеточной среде разнообразного по этиологии биологического «мусора» (эндогенных протеинов и иммунных комплексов, экзогенных бактерий, вирусов и ксенобиотиков), молекулярная масса которых превышает 70 кДа. Эта пограничная величина определена размером отверстий в гломерулярной мембране. Со времени И.И.Мечникова неспецифичный фагоцитоз и утилизацию чего-либо функциональными фагоцитами (оседлыми макрофагами, циркулирующими нейтрофилами и моноцитами) мы расцениваем как БР воспаления. Нежелательным в межклеточной среде является избыток воды, электролитов, ГЛЮ, гормонов, цитозольных ферментов, иммунных комплексов, фрагментов плазматических мембран, бактерий и вирусов да и самих клеток при гибели их по типу апоптоза или некроза. Утилизацию большого биологического «мусора» осуществляют клетки интерстициальной, рыхлой

соединительной ткани (РСТ) – оседлые (резидентные) макрофаги и те функциональные фагоциты, которые образуются из моноцитов при миграции их в ткани из кровотока.

БР, которые также задействованы в реализации *in vivo* БФ эндозекологии:

- а) реакция гидродинамического, артериального давления (АД);
- б) БР физиологичной денатурации флогогенов (эндогенных инициаторов воспаления) активными формами O_2 ;
- в) реакция трансцитоза;
- г) БР гипертермии;
- д) реакция апоптоза [14];
- ж) БР врожденного и приобретенного иммунитета [15].

Для активации БР экскреции, удаления из межклеточной среды малого биологического «мусора» в нефроне необходимо увеличить гидравлическое давление над базальной мембраной гломерул. Поэтому накопление в межклеточной среде малого биологического «мусора» всегда инициирует повышение АД [16]. Когда не сформировавшие апоВ-100 лиганды ЛПНП становятся в крови большим «мусором», они подлежат утилизации оседлыми макрофагами в локальном пуле интерстициальной, РСТ, который располагается в интима артерий эластического типа. Из кровотока в интиму безлигандные ЛПНП переносят клетки моноцитарного эндотелия при реализации БР трансцитоза [17]. Становление ее произошло на поздних ступенях филогенеза, после формирования замкнутой системы кровообращения, путем объединения более ранних аутокринных реакций эндо- и экзоцитоза. Активирует БР трансцитоза столь же поздняя БР АД. Ранее при рассмотрении патогенеза не было упоминаний о такой БР, как эндозекология [18], однако сходное понятие положено К.Рокитанским в основу гуморальной теории патологии [19], и биологический «мусор» назван «кразами». Высказано мнение, что недостаточность проточной системы в сообществе клеток может быть причиной загрязнения сообщества клеток и организма и стать причиной формирования болезни [20].

БФ адаптации осуществляют БР стресса, компенсации и врожденного, и приобретенного иммунитета. БР стресса является филогенетически ранней, гуморально регулируемой, и реализована она еще на аутокринном уровне. БР компенсации *in vivo* многообразны и реализованы как в паракринно регулируемых сообществах клеток, так и на уровне организма. В реализации БФ адаптации задействован как синдром системного воспалительного ответа, так и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты. Последний *in vivo* определяет соответствие БР воспаления степени воздействия инициирующих факторов – экзогенных патогенов.

БФ локомоции сформировалась далеко не на ранних ступенях филогенеза, когда гуморальная регуляция метаболизма в основном была завершена. В ходе становления функции локомоции сформировались:

- а) замкнутая система кровообращения, сердце как центральный насос и артерии эластического типа;
- б) скелетные поперечно-полосатые миоциты;
- в) специализированные адипоциты;
- г) система ИНС. Биологическая роль ИНС – обеспечение субстратами энергии БФ локомоции.

Раздельная регуляция гидродинамического давления в паракринных сообществах клеток и на уровне организма

На ранних ступенях развития многоклеточных, в начале функциональной специализации *in vivo* стали формироваться ассоциаты клеток – локальные, паракринно, гуморально регулируемые сообщества с разной функцией [21]. Как только одна из клеток оказалась изолированной от внешней среды и сформировался пул межклеточной жидкости [22], встали вопросы:

- как реализовать БФ трофологии, БР экзотрофии;
- как поддерживать «чистоту» межклеточной среды;
- кто будет поддерживать в межклеточной среде оптимальную концентрацию субстратов, БФ гомеостаза;
- как организовать движение (циркуляцию) межклеточной среды – локальную гидродинамику [23].

Со времени Р.Вирхова все, что происходит *in vivo*, мы рассматриваем как функцию клеток. Регуляция клетки происходит на аутокринном уровне; каждая, даже специализированная, клетка *in vivo* сохранила все функции, которые она реализовала, будучи одноклеточной. Каковы же те ранние формы функционального взаимодействия, которые позже стали структурными и функциональными единицами будущих органов? В целлюлярной патологии Р.Вирхова указано, что между клетками и органами существуют структуры, «которые также составлены из клеточных элементов и представляют собой опять-таки множественные единицы, состоящие из бесчисленного числа элементарных организмов» [24].

Паракринное сообщество – это, мы полагаем, функциональный комплекс из трех видов клеток: специализированные клетки определяют функцию сообщества; локальный перистальтический насос (эндотелий + гладкомышечные клетки) осуществляет локальную гидро-, лимфо-, гемолимфо- и гемодинамику в сообществе; клетки РСТ реализуют БФ эндозекологии и трофологии. Все процессы метаболизма урегулированы на паракринном уровне. Ранними медиаторами паракринных сообществ являются производные омега-3 С 20:5 эйкозапентаеновой эссенциальной полиеновой ЖК – простагоиды: простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены типа 3. Функцию локальных перистальтических насосов инициирует синтез клетками эндотелия оксида азота (NO) как вазодилататора и пептида эндотелина – вазоконстриктора. Функциональные потребности сообщества есть основа гуморальной регуляции и параметров перфузии.

Паракринные сообщества не были разделены, и, чтобы гуморальные медиаторы проявляли активность в передаче одного сообщества, время действия их ограничено долями секунды. *In vivo* нет ни одного гуморального медиатора, ни одного гормона, кроме ИНС, действие которого не было бы отработано вначале на уровне паракринных сообществ клеток, затем органов и позже – на уровне организма. Принципы локальной гуморальной регуляции гемодинамики в сообществах (система ренин → ангиотензин-II – АТ II) являются едиными. Это продолжалось до тех пор, пока не началось формирование БФ локомоции, функции движения. При этом и формировалась замкнутая сосудисто-сердечная система.

Произошло это путем объединения миллионов локальных перистальтических насосов всех паракринных сообществ, артериол мышечного типа, формирования *de novo* артерий эластического типа и центрального насоса замкнутой системы – сердца [25]. Артериальное русло, мы полагаем, состоит из двух функционально разных отделов: филогенетически позднего проксимального (сердце и артерии эластического типа) и филогенетически раннего дистального отдела (артериолы мышечного типа – локальные перистальтические насосы). Функцию проксимального отдела регулируют ядра сосудодвигательного центра продолговатого мозга; тестом его состояния является величина гидродинамического давления в проксимальном отделе артериального русла, АД. Филогенетически ранний дистальный отдел регулируют локальные гуморальные медиаторы в каждом паракринном сообществе; тестом функции является величина эндотелий-, потокзависимой вазодилатации, которую инициирует NO. Пул интерстициальной РСТ для внутрисосудистого пула межклеточной среды локализовался в интима артерий эластического типа; в дистальном отделе артериального русла интима нет. В замкнутой системе большой «мусор» из сосудистого русла в интиму артерий эластического типа переносят клетки эндотелия путем

БР трансцитоза, активирует его БР гидродинамического давления, АД.

После проксимального отдела артериального русла локальные артериолы мышечного типа сами перераспределяют кровоток (перфузию) тканей и органов, формируют объем артериального русла и величину периферического сопротивления кровотоку. Согласно методологическому приему биологической «субординации» филогенетически более позднее сердце, проксимальный отдел артериального русла и сосудодвигательный центр не могут оказывать дифференцированное влияние на функцию локальных насосов. В дистальном отделе артериального русла, в паракрынных сообществах физиологичным для локальных насосов состоянием является сокращение. Вызвано оно секрецией клетками монослоя эндотелия пептида эндотелина при отсутствии образования NO. В силу этого объем дистального отдела артериального русла примерно в 20 л удается заполнить в 3–4 раза меньшим объемом крови.

Иногда в нескольких паракрынных сообществах *in vivo* по каким-то причинам происходит нарушение перфузии, БФ гомеостаза, и клетки испытывают дефицит, к примеру, O₂ или ГЛЮ. В этой ситуации механизмы регуляции метаболизма на уровне организма, интероцептивная эфферентная сигнализация по волокнам вегетативной нервной системы достигает ядер продолговатого мозга и сосудодвигательного центра. В ответ симпатическая, афферентная иннервация из ядер достигает сердца, инициирует увеличение ударного объема, частоту сердечных сокращений и системное повышение АД. Увеличение перфузии (БФ адаптации, БР компенсации) устраняет нарушение БФ гомеостаза, трофологии и эндоекологии. Если повышение АД продолжается длительное время, это нарушает локальную гемо-, гидродинамику в паракрынных сообществах: а) почек, нефронов; б) клеток головного мозга и в) ткани легких. Нарушение функции происходит в тех органах, которые мы считаем органами-мишенями у пациентов с АГ.

Увеличение АД в афферентной артериоле мышечного типа (локальном перистальтическом насосе нефрона) может нарушить гидродинамику нефрона, которая в филогенезе функционирует миллионы лет и при отсутствии большого круга кровообращения. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и далее в афферентной артериоле над базальной мембраной может увеличить активную фильтрацию до такой степени, что она превысит возможности пассивной реабсорбции субстратов из локального пула первичной мочи в проксимальных канальцах нефрона. Фильтрация – процесс активный, реабсорбция – пассивный. В конечном итоге это может привести к потере части локального пула первичной мочи и далее – единого пула межклеточной среды. Чтобы этого не было, нефрон активирует тубулогломерулярную обратную связь. В нефроне ее реализует конечный продукт каскада реакций протеолиза: ренин → АТ II; гуморальный медиатор понижает гидродинамическое давление над мембраной гломерул путем спазмирования локального перистальтического насоса нефрона – афферентной артериолы за счет уменьшения синтеза NO клетками эндотелия. Действие АТ II снижает уровень гломерулярной фильтрации, локальную гидродинамику и нормализует функцию нефрона. Однако это увеличивает периферическое сопротивление кровотоку, за которым следует более выраженное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла. Так формируется прочный круг, в результате которого постепенно происходят склероз артерий гломерул, гибель нефронов, формируется гломерулосклероз и параллельно – интерстициальный нефроз [16].

Подобное же несоответствие регуляции АД на уровне организма и в паракрынных сообществах происходит в ткани легких. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла увеличивает скорость кровотока в ар-

териолах и обменных капиллярах паракрынных сообществах легких, в стенке альвеол. Однако параллельно увеличению скорости кровотока снижается диффузия газов – O₂ и CO₂ через бислой клеток «эндотелий–пневмоциты»; развивается гипоксия и гиперкапния. И единый механизм обратной связи в паракрынных сообществах легких приводит к спазмированию локальных перистальтических насосов, нормализует в легочных венах парциальное давление O₂ и CO₂. Однако при этом действие АТ II повышает периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе и следует ожидаемая реакция сердца и проксимального отдела артериального русла с постепенным повышением АД и развитием легочной гипертензии.

Повышение АД в артериолах мышечного типа в паракрынных сообществах мозга приведет к увеличению давления спинномозговой жидкости, этому сообществу будут активно противостоять, вызывая спазмирование локальных перистальтических насосов – артериол мышечного типа. При этом формируется синдром Кушинга (1903 г.), согласно которому повышение АД в проксимальном отделе артериального русла приводит к падению скорости кровотока в артериолах мозга [26]. Р.Вирхов писал: «...в количественном и качественном отношении питание является результатом деятельности клетки, причем, разумеется, она находится в зависимости от количества и качества достижимого для нее питательного материала. Но при этом она нисколько не принуждена принимать в себя все, что бы и сколько бы к ней ни притекало». При ЭАГ органами-мишенями являются три паракрынных сообщества клеток, это определено тем, что только они имеют локальную систему гемо- и гидродинамики; органом-мишенью при АГ является и сердце, которое в условиях патологической компенсации вынуждено работать «на износ».

Еще Р.Вирхов обратил внимание на то, что «увеличение притока крови или повышение давления крови в сосуде не только не приводит к улучшению питания, но, напротив, может вызвать его глубокие расстройства» [24]. Несомненно раздельной регуляции функций двух отделов артериального русла – филогенетически раннего дистального (локальных перистальтических насосов) и позднего проксимального (сердце и артерии эластического типа) отделов и является основой патогенеза ЭАГ. Иницируют ЭАГ нарушения БФ: а) гомеостаза; б) экзотрофии; в) эндоекологии и г) адаптации. Именно поэтому столь велика частота ЭАГ во всех развитых странах. Первичные нарушения формируются как в разных паракрынных сообществах, так и в органах-мишенях. Если патологический процесс первично локализован в паракрынных сообществах органов-мишеней, формируется более редкая форма АГ – симптоматическая, при этом АД развивается после (как следствие) поражения органов-мишеней. Если же здоровые органы-мишени вторично вовлекаются в афизиологичный (патологический) процесс, который развился в иных паракрынных сообществах, развивается ЭАГ, при этом повышение АД предшествует нарушению функции органов-мишеней. При симптоматических формах АГ компенсаторное повышение АД есть следствие первичного, афизиологичного, деструктивно-воспалительного процесса в органах-мишенях. При ЭАГ развитие деструктивно-воспалительных процессов в иных паракрынных сообществах, нарушение БФ эндоекологии и адаптации, а также гомеостаза и трофологии, системное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и несоответствие механизмов регуляции АД на уровне организма и в паракрынных сообществах клеток являются причиной поражения органов-мишеней.

Обращено внимание и на различие вариантов ремоделирования артериол мышечного типа – локальных перистальтических насосов – в условиях повышения АД. В то же время при симптоматической АГ гипертрофия ясно

выражена при уменьшении просвета артериол [27]. При ЭАГ в артериолах мышечного типа происходит изменение вокруг несуженного просвета, и это не сопровождается выраженным изменением просвета артериол. При этом отношение толщины комплекса интима–медиа к просвету артериолы мышечного типа имеет прогностическое значение, которое превышает достоверность иных факторов риска сердечно-сосудистой патологии. При эффективной антигипертензивной терапии это отношение достоверно меняется. Это происходит при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов к АТ II и β -адреноблокаторами [28]. Если для поражения крупных артерий эластического типа характерны выраженная гипертрофия и отложение коллагена, то этого нет в артериолах мышечного типа. Нарушение эндотелий-, потокзависимой вазодилатации средних и мелких артериол – это тоже достоверный фактор риска [29]. Вместе с тем АД и длительность АГ являются самыми достоверными факторами оценки ремоделирования артериол мышечного типа [30] как локальных перистальтических насосов паракринных сообществ. Высказано мнение, что ЭАГ можно рассматривать как болезнь нарушенной регуляции («мозаичная» теория патогенеза АГ) [31].

Единый алгоритм реализации БФ в паракринных сообществах и на уровне организма

В клинических наблюдениях часто отмечается сочетание симптомов таких «метаболических пандемий», как ЭАГ и синдром ИР [32–34]; нередко бывает сочетание ЭАГ с сахарным диабетом типа 2 [35, 36]. Высказано мнение, что основой патогенеза ЭАГ является нарушение энергообразования (синтез аденозинтрифосфорной кислоты – АТФ) в клетках [37], которое вызвано нарушением метаболизма субстратов (ЖК+ГЛЮ) при переносе их в межклеточной среде, метаболизма в цитозоле, а возможно, и нарушением превращения ацетил-кофермента А в митохондриях [38]. Общность патогенеза ЭАГ и синдрома ИР может включать:

- а) нарушение эндотелий-, потокзависимой вазодилатации, гемодинамики в паракринных сообществах клеток, уменьшение синтеза эндотелиальными клетками NO или блокаду биодоступности его для гладкомышечных клеток [39];
- б) изменение (ремоделирование) артериол мышечного типа – локальных перистальтических насосов клеточных сообществ [40];
- в) активацию липолиза не в адипоцитах, а в филогенетически ранних клетках РСТ паракринных сообществ, повышение содержания ЖК в форме полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) в межклеточной среде, которое не может блокировать филогенетически поздний ИНС [41].

При впервые установленной ЭАГ при сравнении пациентов в процессе терапии выявлено повышение уровня ИНС натощак, а также более высокие цифры постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии. Имеется позитивная коррелятивная зависимость между систолическим АД и гиперинсулинемией [42]. Подобная же зависимость установлена и у животных с генетически обусловленными формами АГ (крысы линии Zucker и Goto-Kakizaki) [43]. Такой зависимости нет у пациентов с симптоматическими формами АГ. Формирование синдрома ИР не является следствием повышения АД, и, вероятно, эти нарушения развиваются одновременно и независимо. Однако и повышение АД, и синдром ИР можно проследить как наследуемые при семейном анализе [44]. У пациентов с ЭАГ в гиперинсулинемическом, эурликемическом клемп-тесте выявлена позитивная коррелятивная зависимость между поглощением ГЛЮ тканями и повышением скорости кровотока в ответ на введение ИНС [45]. Этого не отмечено у пациентов с синдромом ИР, что авторы связывают с нарушением синтеза NO и эндотелий-,

потокзависимой вазодилатации. Нарушение чувствительности миоцитов к ИНС может сопровождать развитие ЭАГ [46]. Зависимость между нарушением синтеза NO, эндотелий-, потокзависимой вазодилатацией и синдромом ИР характерна и для пациентов с соль-чувствительной АГ [47].

Локальный медиатор всех паракринных сообществ – АТ II *in vivo* уменьшает поглощение клетками ГЛЮ при действии ИНС и нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию [48]. При локальном действии АТ II усиливает образование и секрецию активных форм O_2 клетками эндотелия, РСТ паракринных сообществ и инактивирует NO, превращая его в неактивные ионы пероксинитрита ($ONOO^-$) [49, 50]. Восстановление БР эндотелийзависимой вазодилатации в определенной мере может объяснить многоплановое позитивное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к АТ II у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, гиперлипидемией и ЭАГ [51]. В эксперименте введение АТ II [52] нарушает биодоступность NO для гладкомышечных клеток, и это можно предотвратить введением фермента супероксиддисмутазы, которая инактивирует активные радикалы O_2 [53]. У мышей с выбитым геном нейрональной изоформы NO-синтазы развивались синдром ИР и ЭАГ [54]. Вероятно, на уровне организма активность синтеза NO в паракринных сообществах может быть регулирована и действием симпатической иннервации [55]. L-карнитин оказывает позитивное действие на эндотелийзависимую вазодилатацию и локальную гемодинамику в паракринных сообществах клеток [56], улучшая наработку АТФ в митохондриях.

Создается впечатление, что одновременное становление синдрома ИР и ЭАГ является следствием нарушений метаболизма (в первую очередь обеспечения клеток субстратами энергии) в паракринных сообществах и на уровне организма. Согласно предложенной нами филогенетической теории патологии становление патогенеза афизиологичного процесса (заболевания) происходит по единому алгоритму, однако механизмы реализации на уровне организма являются существенно более сложными. Все паракринные сообщества клеток функционируют в едином пуле межклеточной среды, между ними нет ни монослойных структур, ни функционально разных локальных пулов межклеточной среды. В «паракринных организациях» нет ни скелетных миоцитов, ни специализированных клеток, которые централизованно запасают субстраты для наработки клетками энергии, ни действия ИНС. Однако это не означает, что механизмы регуляции метаболизма в паракринных сообществах и на уровне организма всегда являются сочетанными и реализуют одни и те же цели. Если говорить о БР гидродинамического АД и действия ИНС, они порой на уровне организма исполняют не те функции, что и в паракринных сообществах, хотя эти функции всегда физиологичны. Формирование такого несоответствия, сложности реализации БФ и БР на уровне организма в межклеточной среде, которая поделена на отдельные, трудно общающиеся между собой пулы, является одним из условий формирования «метаболических пандемий».

Многообразное позитивное действие ингибиторов АТ II дает основание полагать, что: а) медиатор проявляет регуляторное действие не только в отношении локального кровообращения в паракринных сообществах клеток, но и при регуляции метаболизма; б) не исключено, что основу всех «метаболических пандемий» составляют нарушения метаболизма именно на уровне локальных паракринных сообществ. Они могут не соответствовать регуляторным стимулам на уровне организма. При этом регуляторные механизмы на уровне организма не могут оказать эффективное воздействие на паракринные сообщества соответственно с методологическим приемом биологической субординации. Можно обоснованно полагать, что многие нарушения метаболизма на уровне па-

ракринных сообществ в первую очередь относятся к проблемам обеспечения клеток субстратами для выработки энергии, к энергетическим проблемам организма.

Формирование ИР на уровне паракринных сообществ и организма

Филогенетически поздний ИНС:

- а) действует в рамках БФ локомоции;
- б) проявляет активность только на уровне организма (не в паракринных сообществах);
- в) экспрессирует синтез ГЛЮТ-4 в клетках, которые имеют рецепторы к ИНС;
- г) не оказывает действия на филогенетически ранние ГЛЮТ-1–3.

ИНС проявляет активность вазодилатора, экспрессируя синтез клетками эндотелия NO, и активирует эндотелийзависимую вазодилатацию. ИНС не ускоряет пассивное поглощение клетками ГЛЮ – его активирует филогенетически ранняя гипергликемия, ИНС только создает для этого благоприятные условия, экспрессируя увеличенные количества ГЛЮТ-4 на мембране скелетных миоцитов, адипоцитов, кардиомиоцитов и перипортальных гепатоцитов. Филогенетический предшественник ИНС – инсулиноподобный фактор роста-1 – экспрессировал синтез клетками ГЛЮТ-1–3 и способствовал поглощению клетками ГЛЮ. Гипергликемия и ИНС – два филогенетически разных гуморальных медиатора; ранняя гипергликемия регулирует поглощение ГЛЮ всеми клетками, филогенетически поздний ИНС – только клетками, которые имеют рецепторы к ИНС. В филогенезе синтез ИНС произошел поздно, при становлении БФ локомоции, – к этому моменту вся регуляция метаболизма ГЛЮ на паракринном уровне была сформирована, и места для ИНС нет. Регуляцию метаболизма ГЛЮ осуществляют гипергликемия и глюкагон, которые секретируют α -клетки поджелудочной железы и активируют гидролиз гликогена – гликогенолиз [57].

Биологическое предназначение ИНС – энергетическое обеспечение БФ локомоции. ИНС, действуя на уровне организма, органично надстроился над паракринной регуляцией клеточных сообществ, тесно с ней взаимодействует, но повлиять на процессы регуляции метаболизма, которые сформировались на более ранних ступенях филогенеза в паракринных сообществах, ИНС не может. ИНС стал:

- а) активировать синтез и запасание гликогена – субстрата для выработки клетками энергии (синтеза АТФ);
- б) усиливать активное рецепторное поглощение преимущественно скелетными миоцитами ЖК, пальмитиновой насыщенной ЖК (Пальм н-ЖК) и олеиновой мононенасыщенной ЖК в форме триглицеридов (ТГ) в составе ЛПОНП путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза;
- в) блокировать липолиз в инсулинозависимых клетках *in vivo* и, как следствие этого, снижение пассивного поглощения клетками НЭЖК из ассоциатов НЭЖК с АЛБ;
- г) усиливать липогенез – синтез из ГЛЮ Пальм н-ЖК как, мы полагаем, функциональной, легко запасаемой «гидрофобной формы» ГЛЮ;
- д) активировать превращение Пальм н-ЖК в олеиновую мононенасыщенную ЖК;
- ж) этерифицировать ЖК в состав физиологических олеиновых ТГ, уменьшая одновременно образование энергетически менее оптимальных пальмитиновых ТГ. Несмотря на, казалось бы, столь многостороннее действие, ИНС реализует одну БФ: обеспечение энергией БФ локомоции. Результатом становления *in vivo* системы ИНС явилось:

- а) формирование β -клеток в островках Лангерганса, которые синтезируют и запасают ИНС;
- б) образование апоЕ/В-100 ЛПОНП, которые стали переносить направленно к скелетным миоцитам ЖК как субстраты для окисления в митохондриях и выработки АТФ;

в) формирование пула инсулинозависимых клеток: скелетные миоциты, кардиомиоциты, адипоциты и перипортальные гепатоциты.

Что же такое синдром ИР? В отличие от структурных нарушений при диабете типа 1 (деструкция β -клеток островков или первичная структура гормона) и диабете типа 2 (рецепторы к ИНС, вторичные посредники передачи сигнала и ГЛЮТ-4), ИР – это патофизиологическое состояние, при котором нет никаких нарушений в системе ИНС. Однако действию ИНС что-то мешает, если убрать это «что-то», действие гормона и окисление в митохондриях ГЛЮ сразу будет возобновлено. Этим «чем-то», по общему мнению, является повышение в межклеточной среде содержания ЖК в форме НЭЖК [58, 59]. Основной причиной ИР *in vivo* является то, что формирование физиологических процессов, которые инициируют липолиз и повышение содержания НЭЖК в межклеточной среде, происходит на уровне паракринных сообществ клеток. Усиление секреции НЭЖК осуществляют филогенетически ранние клетки РСТ паракринных сообществ, а не инсулинозависимые адипоциты на уровне организма, липолиз в которых заблокирован ИНС. Эти клетки не имеют рецепторов к ИНС, и филогенетически поздний ИНС оказать на них влияние не может. Активация липолиза в паракринных сообществах клеток, повышение в межклеточной среде концентрации НЭЖК блокирует окисление ГЛЮ, и ИНС ничего сделать не может. Основными причинами синдрома ИР являются:

1) изменение БФ адаптации и усиление действия тиреоидных гормонов, гормона роста, катехоламинов, глюкокортикоидов и эстрогенов, которые физиологично активируют гормонзависимую липазу в пуле интерстициальной РСТ паракринных сообществ, увеличивая секрецию НЭЖК в межклеточную среду;

2) нарушение БФ эндоэкологии, «замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами и активация БР воспаления усилением липолиза в интерстициальной ткани и повышением содержания НЭЖК в межклеточной среде паракринных сообществ. Однако в условиях централизованного кровообращения межклеточная среда каждого паракринного сообщества стала частью единого пула среды организма, в котором и происходит повышение содержания НЭЖК.

При пассивном поглощении клетками НЭЖК и появлении их в цитозоле митохондрии сразу останавливают окисление ГЛЮ и начинают окислять НЭЖК. Далее клетки уменьшают пассивное поглощение ГЛЮ из межклеточной среды с формированием гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии. Повышенное содержание НЭЖК формируется в паракринных сообществах, а синдром ИР – на уровне организма. Филогенетически поздний ИНС не может:

- а) блокировать липолиз в клетках РСТ паракринных сообществ, в которых его локально активируют филогенетически ранние гуморальные медиаторы, гормоны;
- б) понизить содержание в межклеточной среде АЛБ+НЭЖК;
- в) остановить пассивное поглощение клетками НЭЖК;
- г) предотвратить остановку окисления митохондрийми ГЛЮ.

Даже выраженная гиперинсулинемия не может блокировать активность гормонзависимой липазы в интерстициальной ткани паракринных сообществ. Филогенетически ранние клетки нечувствительны к действию филогенетически позднего ИНС – у них просто нет рецепторов.

Рассмотрение патогенеза наиболее распространенных в популяции человека заболеваний с позиций БФ и БР при регуляции метаболизма *in vivo* на трех филогенетических уровнях позволяет:

- осознать, что основой патогенеза заболеваний, частота которых в популяции человека превышает 5–7%, является нарушение БФ и БР;

- понять общность механизмов становления в филогенезе патогенеза ЭАГ и синдрома ИР как несоответствие регуляторных процессов гидродинамического АД и метаболизма ЖК, ГЛЮ на уровне организма и в паракринных сообществах;
- оценивать диагностическое значение тестов при разных видах патологии не в рамках отдельных заболеваний, а с позиций БФ и БР;
- рассматривать сахарный диабет в первую очередь как патологию метаболизма ЖК и во вторую – как патологию метаболизма ГЛЮ;
- понять функциональное, клиническое и диагностическое значение двух филогенетически разных отделов артериального русла, роль АД как БР, которая вовлечена в реализацию многих БФ; осознать биологические основы нормализации столь часто повышенного АД.

Патогенез каждой из распространенных в популяции человека нозологических форм заболевания имеет длительный филогенетический анамнез. Для понимания этого нет ничего более практичного, чем хорошая теория (Д.И.Менделеев), теория патологии, единый алгоритм становления патогенеза для разных по этиологии нозологических форм заболеваний. Со времени, когда У.Гарвей ввел в медицину термин «сердечно-сосудистая система», прошло более 400 лет. Термин широко используют в клинической медицине, однако, как только мы начинаем говорить о регуляции, надо помнить, что в филогенезе произошло формирование не сердечно-сосудистой, а сосудисто-сердечной системы. При реализации БФ локомоции основную регуляторную роль исполняют сердце, проксимальный отдел артериального русла и симпатическая вегетативная нервная система. Вне БФ локомоции главенствующую роль в регуляции гемодинамики исполняют филогенетически ранний дистальный отдел артериального русла и механизмы регуляции на уровне паракринных сообществ клеток, включая парасимпатическую нервную систему.

Для продолжения совершенствования медицинской науки в XXI в. желательно сформировать в среде клинических специалистов понимание того, что медицинская наука – это часть общей биологии, а *Homo sapiens* – один из видов млекопитающих. Он обладает исключительным интеллектом, но процессы метаболизма по степени совершенства уступают многим видам животных, в частности грызунам. Поэтому для человека в стремлении своем все время много и вкусно поесть, питаться экспресс-пищей в учреждениях типа *fast food* необходимо постоянно соотносить свои желания с индивидуальными филогенетическими возможностями организма, с БФ трофологии и экзотрофии. Все они в значительной мере являются ограниченными. Эти определено тем, что в течение сотен миллионов лет становления БФ трофологии при жизни животных последовательно в разных мировых океанах влияния подобных факторов не было, и организм не имел возможности к ним адаптироваться. Все болезни, которые мы именуем метаболическими пандемиями, – это не более чем последствия (издержки) продолжающегося эволюционного развития, приспособления организма к новым условиям воздействия многих неблагоприятных факторов. Основными из них являются те, которые нарушают БФ питания, функцию трофологии. Превышение сомнительных желаний *Homo sapiens* над собственными возможностями *in vivo* является основой столь часто развития афизиологических процессов (атеросклероз, синдром ИР, ожирение, метаболический синдром, АГ и неалкогольная жировая болезнь печени), которые мы именуем метаболическими пандемиями. При этом влияние неблагоприятных условий внешней среды становится этиологическим фактором заболеваний, причиной нарушения многих БФ и БР.

Литература

1. Уголев АМ. Естественные технологии биологических систем. Л.: Наука, 1987.
2. Титов ВН. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндозоология), биологические реакции (эксекреция, воспаление, транцитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М. – Тверь: Триада, 2009.
3. Quehenberger O, Dennis EA. The human plasma lipidome. *N Engl J Med* 2011; 365: 1812–23.
4. Арчаков АИ. Что за геномикой? – Протеомика. *Вопр. мед. химии*. 2000; 46 (4): 335–43.
5. Сточик АМ, Пальцев МА, Затравкин СН, Сточик АА. Из истории патологии XIX века. Р.Вирхов и реформа патологии второй половины XIX века. *Арх. патологии*. 2010; 72 (1): 56–63.
6. Аничков НМ, Перов И. Р.Вирхов: 150 лет изучению клеточной патологии. *Арх. патологии*. 2009; 71 (1): 3–8.
7. Повзун СА, Мальков ПГ, Франк ГА. Целлюлярная патология и революция научной медицины (к 190-летию со дня рождения Рудольфа Вирхова). *Арх. патологии*. 2010; 1: 6–11.
8. Титов ВН. Теория биологических функций и ее применение при выяснении патогенеза распространенных заболеваний человека. *Успехи соврем. биологии*. 2008; 128 (5): 435–52.
9. Крутько ВН, Подколзин АА, Доицов ВИ. Старение: системный подход. 1998; 1: 23–37.
10. Цветков ВД. Сердце, золотое сечение и симметрия. Пуццино: ПНЦ РАН, 1997.
11. Титов ВН. Филогенез, становление переноса и поглощения клетками жирных кислот, биологической функции локомоции и действия инсулина. Патогенез синдрома резистентности к инсулину. *Клин. лаб. диагностика*. 2010; 6: 3–16.
12. Титов ВН. Общность патогенеза резистентности к инсулину и неалкогольной жировой болезни печени. *Нарушение метаболизма жирных кислот и триглицеридов. Клинико-лабораторный консилиум*. 2011; 4: 11–22.
13. Robins HJ, Longo W. Whole body hyperthermia: simple complexities. *Intensive Care Med* 1999; 25: 898–900.
14. Moley KH, Mueckler MM. Glucose transport and apoptosis. *Apoptosis* 2000; 5 (2): 99–105.
15. Zak DE, Aderem A. Systems biology of innate immunity. *Immunol Rev* 2009; 227 (1): 264–82.
16. Gupta V, Sachgeva S, Khan AS, Hague SF. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22 (1): 97–103.
17. Muller-Marschhausen K, Waschke J, Drenckbahn D. Physiological hydrostatic pressure protects endothelial monolayer integrity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 34: 324–32.
18. Розенберг Г.С. О путях построения теоретической экологии. *Успехи соврем. биологии*. 2005; 125 (1): 14–27.
19. Рокитанский К. Руководство к общей патологической анатомии. М.: Медгиз, 1949.
20. Крутько ВН, Доицов ВИ, Подколзин АА. *Цитология*. 1997; 39 (6): 469–78.
21. Судаков КВ. От молекул и генов к функциональным системам. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 2011; 4: 3–6.
22. Шубин Н. Внутренняя рыба. История человеческого тела с древнейших времен до наших дней. Астрель, 2007.
23. Титов ВН. Особенности филогенеза, структурная гетерогенность артериального русла и патогенез артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2010; 16 (3): 333–42.
24. Вирхов Р. Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патологической гистологии. СПб., 1871.
25. Яновский МВ. О функциональной способности артериального периферического сердца. *Научная медицина*. 1923; 1: 126–33.
26. Dickinson J. The resistance of small cerebral arteries in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 1923–5.
27. Rizzoni D, Rosel AE. Small artery remodeling in hypertension and diabetes. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8 (1): 90–5.
28. Shibasaki S, Eguchi K, Matsui Y et al. Adrenergic blockade improved insulin resistance in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 study. *J Hypertens* 2009; 27 (6): 1252–7.
29. Schiffrin EL. Small artery remodeling in hypertension: can it be corrected? *Am J Med Sci* 2001; 322 (1): 7–11.
30. Kovaite M, Petruionene Z, Ryliskyte L et al. Systemic assessment of arterial wall structure and function in metabolic syndrome. *Proc West Pharmacol Soc* 2007; 50: 123–30.
31. Page IH. The mosaic theory 32 years later. *Hypertension* 1982; 4: 177–8.
32. Penesova A, Cizmarova E, Belan V et al. Insulin resistance in young lean male subjects with essential hypertension. *J Human Hypertens* 2011; 25: 391–400.
33. Wiedman P, Muller-Wieland D, de Courten M, Krone W. Insulin resistance and arterial hypertension. *Herz* 1995; 20 (1): 16–32.
34. Lima NK, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2009; 22 (1): 106–11.
35. Драпкина О.М., Шифрина Ю.О. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности. *Артериальная гипертензия*. 2010; 16 (5): 436–40.

36. Reaven GM. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *J Clin Hypertens* 2011; 13 (4): 238–43.
37. Постнов Ю.В. Толерантность к нитратам: новые данные о механизме развития и возможностях коррекции. *Кардиология*. 1998; 12: 11–8.
38. Liang M. Hypertension as a mitochondrial and metabolic disease. *Kidney Intern* 2011; 80: 15–6.
39. Scherrer U, Sartori C. Defective nitric oxide synthesis: a link between metabolic insulin resistance, sympathetic overactivity and cardiovascular morbidity. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 315–23.
40. Fedorovich AA. Arterial hypertension: precapillary or postcapillary level of vascular resistance? *Science* 2012; 3 (1): 63–8.
41. Wang S, Ma A, Song S et al. Fasting serum free fatty acid composition, waist/hip ratio and insulin activity in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 2008; 31 (4): 623–32.
42. Sechi LA, Melis A, Tedde R. Insulin hypersecretion: a distinctive feature between essential and secondary hypertension. *Metabolism* 1992; 4: 1261–2.
43. Cheng ZJ, Vaskonen T, Tikkanen I et al. Endothelial dysfunction and salt-sensitive hypertension in spontaneously diabetic Goto-Kakizaki. *Hypertension* 2001; 37: 433–8.
44. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: 597–602.
45. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601–10.
46. Turcotte LP, Fiaber JS. Skeletal muscle insulin resistance: roles of fatty acid metabolism and exercise. *Physical Therapy* 2008; 88 (11): 1279–96.
47. Ferri C, Bellini C, Desideri G et al. Clustering of endothelial markers of vascular damage in human salt sensitive hypertension. Influence of dietary sodium load and depletion. *Hypertension* 1998; 32: 862–8.
48. Begum N, Dudday N, Sandu O et al. Regulation of myosin bound protein phosphatase by insulin in vascular smooth muscle cells. Evaluation of role of Rho kinase and P13-kinase dependent signaling pathways. *Mol Endocrinol* 2000; 14: 1365–76.
49. Fukuda N, Satoh C, Hu WY et al. Endogenous angiotensin II suppresses insulin signaling in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2001; 19: 1651–8.
50. Gorfach A, Brandes RP, Nguyen K et al. Agp91 pbox containing NADPH oxidase selectively expressed in endothelial cells is a major source of oxygen radical generation in the arterial wall. *Circ Res* 2000; 87: 26–32.
51. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2000; 342: 969–70.
52. Cifuentes ME, Rey FE, Carretero OA, Pagano P. Upregulation of p67 (pbox) and ggp91 (pbox) in aortas from angiotensin II-infused mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: 2234–40.
53. Beima J, Ji LL. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1999; 87: 465–70.
54. Duplain H, Burcelin R, Sartori C et al. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2001; 104: 342–5.
55. Turini P, Tbalmann S, Jayet PY et al. Insulin resistance in mice lacking neuronal nitric oxide synthase is related to an alpha-adrenergic mechanism. *Swiss Med WKLY* 2007; 137: 700–4.
56. Whaley-Connell A, Sowers JR. Hypertension and insulin resistance. *Hypertension* 2009; 54: 462–4.
57. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 40: 781–8.
58. Ormseth MJ, Swift LL, Fazio S et al. Free fatty acids are associated with insulin resistance but not coronary artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2011; 219 (3): 869–74.
59. Deng YT, Chang TW, Lee MS, Lin JK. Suppression of free fatty acid-induced insulin resistance by phytopolyphenols in C2C12 mouse skeletal muscle cells. *J Agric Food Chem* 2012; 60 (4): 1059–66.

*

Влияние силденафила на клинические проявления и гемодинамические показатели у больных легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями

А.В.Волков, Н.Н.Юдкина, И.А.Курмуков, Е.В.Николаева, Е.Л.Насонов
ФГБУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой РАМН, Москва

Резюме

Актуальность. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) при системных ревматических заболеваниях (СРЗ), в частности при системной склеродермии, отличается прогрессирующим течением и неблагоприятным исходом, особенно при отсутствии адекватной терапии. Силденафил 20 мг для применения у пациентов с ЛАГ обладает мощным вазодилатирующим и антипролиферативным действием.

Цель работы – оценить эффективность и безопасность силденафила у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СРЗ.

Материал и методы. Проведена 16-недельная терапия у 14 пациентов с ЛАГ на фоне системной склеродермии (12 человек) и системной красной волчанки (2 человека). Эффективность оценивалась по динамике клинико-лабораторных показателей, центральная гемодинамика оценивалась при катетеризации правых отделов сердца до исследования и через 16 нед терапии.

Результаты. На фоне терапии отмечалось увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 31 м, а также улучшение функционального класса у 29% больных. Более значимое улучшение достигнуто при оценке гемодинамических параметров. Определялось достоверное снижение среднего давления в легочной артерии с $50,4 \pm 9,2$ до $40,7 \pm 10,2$ мм рт. ст. ($p=0,002$), легочного сосудистого сопротивления – с $9,5 \pm 5,9$ до $6,4 \pm 3,7$ единиц Вуда ($p=0,05$), а также некоторых других показателей. Давление в правом предсердии снизилось с $8,3 \pm 5,5$ до $6,5 \pm 3,1$ мм рт. ст., отмечалась стабилизация показателей систолической функции левого желудочка – сердечный индекс у всех 14 пациентов в течение исследования не подвергался существенным изменениям ($3,1 \pm 0,9$ л/мин/м² в начале исследования, $3,1 \pm 0,7$ л/мин/м² через 16 нед терапии). Уровень риска по шкале регистра REVEAL достоверно снизился с умеренно высокого ($9,0 \pm 2,0$) до среднего ($8,2 \pm 1,9$); $p=0,04$.

За время 16-недельной терапии силденафилом не было отмечено серьезных нежелательных явлений. У 3 пациентов отмечалась склонность к гипотензии, однако в целом по группе артериальное давление снижалось в рамках нормальных значений. Кожные изменения в виде покраснения лица («приливы») отмечались у 4 больных и не оказывали существенного влияния на самочувствие пациентов.

Заключение. Таким образом, силденафил 20 мг продемонстрировал эффективность и безопасность и может быть использован для лечения ЛАГ, ассоциированной с СРЗ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, системные заболевания соединительной ткани, системная склеродермия, силденафил, катетеризация правых отделов сердца.

Effect of sildenafil on clinical evidence and hemodynamic parameters in patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic rheumatic diseases

AV.Volkov, NN.Udkina, IA.Kurmukov, Ye.A.Nikolaeva, Ye.L.Nasonov

Summary

Timeliness of the topic. Pulmonary arterial hypertension (PAH), associated with systemic rheumatic diseases (SRD), in particular with diffuse scleroderma, is a progressive disorder characterized by adverse outcome especially in lack of adequate treatment. Sildenafil 20 mg relaxes blood vessels and shows antiproliferative effect in patients with SRD.

The aim of this paper is to study efficiency and safety of sildenafil in patients with PAH, associated with systemic rheumatic diseases.

Material and methods: we have been monitoring the 16-week therapy in 14 patients with PAH, associated with systemic scleroderma (12 patients) and systemic lupus erythematosus (2 patients). The efficiency was assessed by the dynamics of clinico-laboratorial indices, central hemodynamics were evaluated using the right heart catheterization before the study and after 16 weeks of treatment.

Results. We marked that the walked distance had been increased by 31 meter in six-minute walking test during the therapy; we also saw the improvement of the functional class in 29% of patients. The significant improvement achieved in evaluating the hemodynamic parameters. A significant reduction of mean pulmonary arterial pressure was determined from $50,4 \pm 9,2$ mm Hg to $40,7 \pm 10,2$ mm ($p=0,002$), the pulmonary vascular resistance fell from $9,5 \pm 5,9$ to $6,4 \pm 3,7$ Wood units ($p=0,05$), as well as some of the other indicators decreased. Right atrial pressure fell from $8,3 \pm 5,5$ mm Hg to $6,5 \pm 3,1$ mm Hg, we noticed the stabilization of left ventricle systolic function indices, thus, cardiac index in all 14 patients, participating in our study, had not been undergoing significant changes ($3,1 \pm 0,9$ l/min/m² at the beginning of the study and $3,1 \pm 0,7$ l/min/m² after 16 weeks of the therapy). The risk level, using scale register REVEAL, significantly decreased from moderate high ($9,0 \pm 2,0$) to medium ($8,2 \pm 1,9$), ($p=0,04$).

There were no serious adverse events during the 16-week treatment using sildenafil. Three patients showed predisposition to hypotension, but, the blood pressure decreased within the normal ranges in total group. Skin changes characterized by dermal blushing («blush») were observed in 4 patients and did not significantly impact on the general well-being of patients.

Conclusion. Thus, Sildenafil 20 mg showed efficiency and safety and could be used in treatment patients with PAH, associated with SRD.

Key words: pulmonary arterial hypertension, systemic connective tissue diseases, diffuse scleroderma, sildenafil, right heart catheterization.

Сведения об авторах

Волков Александр Витальевич – канд. мед. наук, зав. лаб. ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой. E-mail: sandyvllk@yaboo.com

Юдкина Наталья Николаевна – мл. науч. сотр. ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой. E-mail: natudkina@mail.ru

Курмуков Ильдар Анварович – канд. мед. наук, врач-реаниматолог ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой

Николаева Екатерина Владимировна – зав. отд-нием интенсивной терапии ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой

Насонов Евгений Львович – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, дир. ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – состояние, характеризующееся прогрессирующим увеличением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), которое может быть одним из проявлений системных ревматических заболеваний (СРЗ), таких как системная склеродермия (ССД), системная красная волчанка (СКВ), смешанное заболевание соединительной ткани (ЗСТ) и ревматоидный артрит [1].

Это тяжелое проявление в отсутствие адекватной лекарственной терапии приводит к правожелудочковой и/или дыхательной недостаточности и как исход – смерти [2, 3]. Данными многочисленных наблюдений и исследований подтверждается наиболее худший прогноз при ЛАГ, ассоциированный с СРЗ, средняя выживаемость в отсутствие терапии составляет 2,6 года [4–6].

Силденафила цитрат – селективный ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа, способствует накоплению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к вазодилатирующему эффекту за счет расслабления гладкомышечных клеток легочных сосудов и активации калиевых каналов под действием цГМФ, а также уменьшению сосудистой гладкомышечной пролиферации за счет стимуляции цГМФ-зависимых пептидных киназ [7–9]. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил у больных идиопатической ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с системными ЗСТ, врожденными пороками сердца, при тромбоэмболии легочной артерии улучшал легочную гемодинамику и толерантность к физическим нагрузкам [10, 11].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности силденафила (SUPER-1) у 278 больных ЛАГ разной этиологии, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамических показателей, толерантности к физическим нагрузкам. Статистический анализ подгруппы пациентов с ЛАГ на фоне СРЗ также показал существенное улучшение толерантности к физической нагрузке, функционального класса (ФК), гемодинамических показателей, а также хорошую переносимость [12]. Силденафил продемонстрировал эффективность в комбинации с другими ЛАГ-специфическими препаратами: бозентаном [13, 14], эпопростенолом [15], илопростом [16] и амбризентаном [17].

Для оценки эффективности и переносимости силденафила 20 мг, принимаемого 3 раза в день в течение 16 нед, в группе пациентов с ЛАГ-СРЗ, наблюдавшихся в ревматологическом экспертном центре, было предпринято настоящее исследование.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с ЛАГ-СРЗ (n=14), госпитализированные в ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой в 2013–2014 гг. Все пациенты имели достоверный диагноз ССД (n=12) или СКВ (n=2). Все пациенты получали оригинальный силденафил 20 мг, зарегистрированный в Российской Федерации по показанию ЛАГ, в суточной дозе 60 мг.

У 8 пациентов силденафил в качестве монотерапии был препаратом 1-й линии, у 4 – силденафил назначался на фоне исходного приема бозентана в стандартной дозе. Перед включением всеми пациентами было подписано информированное согласие, исследование было одобрено научным советом ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой. Обязательным условием назначения терапии силденафилом было проведение катетеризации правых отделов сердца. Период с момента проведения катетеризации составил не более 7 дней.

Все пациенты получили стандартную терапию, включая диуретики и другие симптоматические препараты. Силденафил назначался в стартовой дозе 20 мг 3 раза в день, в дальнейшем доза препарата не менялась.

Все пациенты удовлетворяли диагностическим критериям ССД и СКВ. Также учитывались анамнестические

данные: длительность заболевания с начала первых симптомов, длительность заболевания (ССД или СКВ) до начала ЛАГ, время установления диагноза ЛАГ.

Диагностический алгоритм основывался на Российских рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии [18].

Для исключения связи ЛАГ с поражением легких всем пациентам была проведена оценка функциональных легочных тестов, включая определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), диффузионной способности легких (ДСЛ), согласно общепринятым протоколам. Данные представлены в виде процента от ожидаемого значения. Всем пациентам была проведена компьютерная томография легких для исключения текущего интерстициального поражения легких, согласно принятым критериям [19].

Поражение левых отделов сердца диагностировалось по результатам трансторакальной эхокардиографии, пациенты с изменениями левых отделов сердца (клапанов и/или миокарда) в исследование не включались.

У пациентов с СКВ исключался антифосфолипидный синдром как возможная причина тромбоэмболической легочной гипертензии. При необходимости пациентам проводились перфузионная сцинтиграфия, ангиопульмонография.

ФК ЛАГ оценивался по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), 6-минутный тест ходьбы (6-MTX) – согласно рекомендациям Американского торакального общества с оценкой счета одышки по Боргу [20]. Катетеризация правых отделов сердца была также выполнена с использованием стандартного протокола [21]. Риск неблагоприятного исхода у пациентов с диагностированной ЛАГ рассчитывался согласно счету риска регистра REVEAL [22], прогноз – согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ [23].

Исследования в динамике включали клиническую оценку, определение ФК по NYHA, дистанцию 6-MTX, концентрацию биомаркеров после 16 нед терапии силденафилом. Повторная катетеризация правых отделов сердца также была выполнена после 16 нед терапии силденафилом.

Все результаты представлены в виде абсолютных значений со стандартным отклонением при соответствии нормальному распределению показателя и медианы с интерквартильным размахом (25 и 75-й квартили) – при непаривном. Сравнения между группами до и после лечения проводились с использованием критерия Уилкоксона. Различия признаков в двух группах анализировали с использованием непараметрических методов (критерий Манна-Уитни). Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 14 пациентов с системными ЗСТ (12 – ССД, 2 – СКВ), у которых диагноз ЛАГ был подтвержден при катетеризации правых отделов сердца. Средний возраст пациентов составил $45,3 \pm 13,0$ года, преобладали женщины (13 человек). Клиническая характеристика и гемодинамические показатели на момент включения в исследование представлены в табл. 1. Обращает на себя внимание достаточно большой период от момента первых симптомов ЛАГ до установления диагноза, от 3 до 45,5 мес, несмотря на то что длительность с момента первых симптомов в среднем составила 29 мес.

В целом в группе преобладали пациенты с III ФК (71%), у 3 был II ФК, а у 1 пациентки ЛАГ была диагностирована в I ФК. Толерантность к физической нагрузке была достаточно высокой, пациенты в среднем проходили 397 м в 6-MTX.

К 16-й неделе терапии исследование завершили все 14 пациентов. У 4 (29%) пациентов отмечалось улучшение ФК, у остальных 10 – ФК оставался прежним (рис. 1). Через 16 нед терапии силденафилом III ФК выявлялся менее чем у 1/2 (43%) пациентов. В целом улучшение средних значений ФК до и через 16 нед терапии приближалось к достоверному (табл. 2).

Схожая динамика отмечена в дистанции 6-МТХ. Отмечалось ее увеличение с 397 ± 119 до 428 ± 100 м (прирост на 31 м), однако различия не были статистически достоверными. Тенденция к улучшению индекса одышки по шкале Борга ($3,4 \pm 1,6$ до $3,01 \pm 1,4$) также была отмечена на фоне терапии силденафилом.

Оценка гемодинамики через 16 нед была проведена у всех 14 пациентов, закончивших исследование. В целом

отмечалась достоверная положительная динамика по большинству показателей, оцениваемых при катетеризации правых отделов сердца. Определялось достоверное снижение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) с $50,4 \pm 9,2$ до $40,7 \pm 10,2$ мм рт. ст. ($p=0,002$), ЛСС – с $9,5 \pm 5,9$ до $6,4 \pm 3,7$ единиц Вуда ($p=0,05$); см. табл. 2, а также некоторых других показателей. Давление в правом предсердии (ДПП) снизилось с $8,3 \pm 5,5$ до $6,5 \pm 3,1$ мм рт. ст., однако

Таблица 1. Общая характеристика больных ЛАГ

Показатель	Значение
Средний возраст, лет	$45,3 \pm 13,0$
Муж/жен	1/13
ССД/СКВ	12/2
Длительность заболевания, мес минимум максимум	177 ± 116 50 412
Длительность заболевания до первых симптомов ЛАГ, мес минимум максимум	156 ± 104 44 368
Длительность ЛАГ с первых симптомов, мес минимум максимум	$29,0 \pm 26,8$ 12,5 36,5
Время до установления диагноза ЛАГ, мес минимум максимум	$20,4 \pm 16,5$ 3 45,5
ФЖЕЛ, %	$93,1 \pm 10,4$
ОЕЛ, %	$102,5 \pm 8,5$
ДСЛ, %	$49,7 \pm 11,7$
ФК, III/II/I	10/3/1
6-МТХ, м	397 ± 119
Гемодинамика	
САД, мм рт. ст.	128 ± 15
ДАД, мм рт. ст.	86 ± 13
ЧСС, уд/мин	83 ± 13
Среднее ДЛА, мм рт. ст.	$50,4 \pm 9,2$
ДПП, мм рт. ст.	$8,3 \pm 5,5$
ДЗЛА, мм рт. ст.	$8,5 \pm 3,2$
СИ, л/мин/м ²	$3,1 \pm 0,9$
ЛСС, ед. Вуда	$9,5 \pm 5,9$

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии.

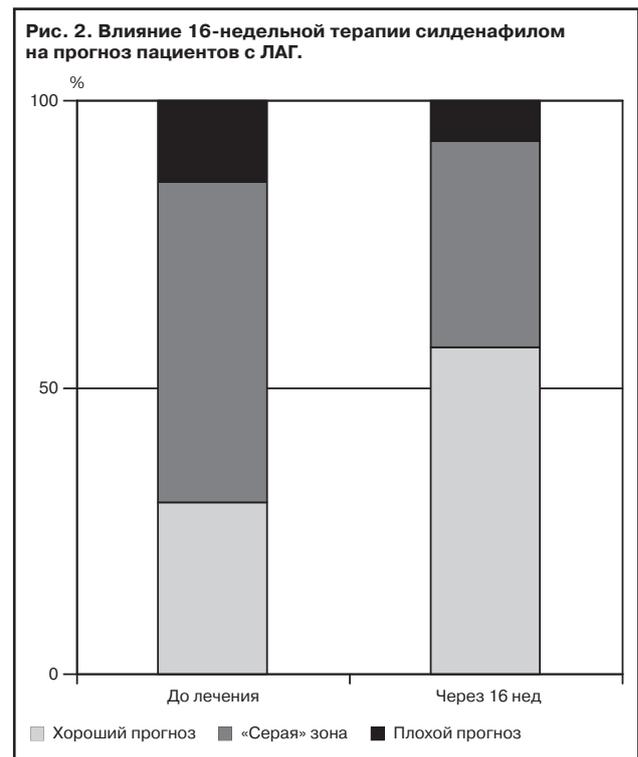
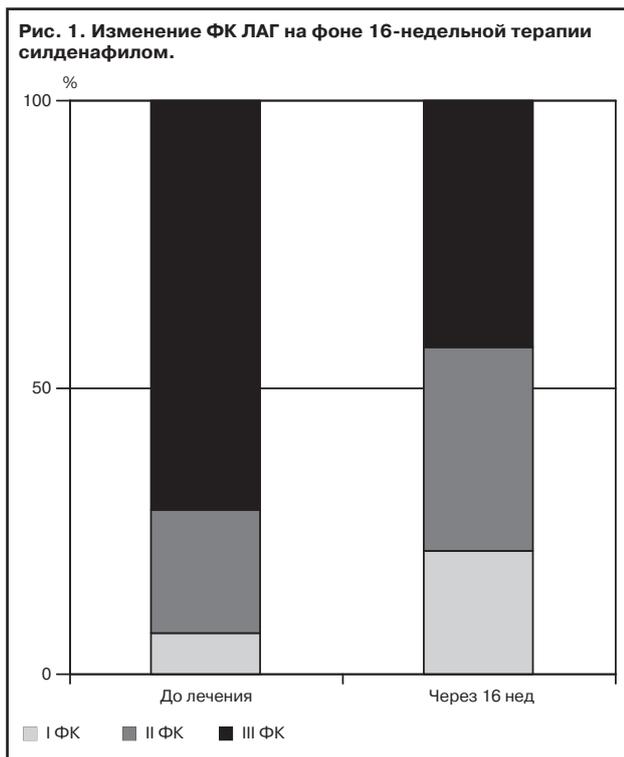


Таблица 2. Динамика основных показателей у пациентов с ЛАГ на фоне терапии силденафилом

Параметры	До начала лечения	Через 16 нед	p
<i>Клинические:</i>			
ФК	2,64±0,63	2,21±0,61	0,11
Дистанция 6-МТХ	397±119	428±100	0,20
Индекс Борга	3,4±1,6	3,01±1,4	0,42
<i>Гемодинамические</i>			
САД, мм рт. ст.	128±15	122±16	0,30
ДАД, мм рт. ст.	86±13	81±12	0,20
ЧСС, уд/мин	83±13	73±11	0,05
ДПП, мм рт. ст.	8,3±5,5	6,5±3,1	0,40
Систолическое ДПЖ, мм рт. ст.	76,8±14,6	66,5±17,4	0,07
Диастолическое ДПЖ, мм рт. ст.	7,2±3,1	4,1±2,3	0,007
Среднее ДПЖ, мм рт. ст.	30,2±11,0	28,0±7,4	0,26
Систолическое ДЛА, мм рт. ст.	77,7±13,4	64,7±17,0	0,009
Диастолическое ДЛА, мм рт. ст.	34,2±7,6	26,1±8,5	0,006
Среднее ДЛА, мм рт. ст.	50,4±9,2	40,7±10,2	0,002
ДЗЛК, мм рт. ст.	8,5±3,2	9,2±3,0	0,6
СВ, л/мин	5,6±2,0	5,5±1,5	0,94
СИ, л/мин/м ²	3,1±0,9	3,1±0,7	0,98
ЛСС, ед. Вуда	9,5±5,9	6,4±3,7	0,05
<i>Биомаркеры:</i>			
Мочевая кислота, моль/л	418,5±166,2	406,8±164,6	0,20
<i>Легочные тесты:</i>			
ФЖЕЛ, % от должного	93,1±10,4	99,8±10,8	0,36
ДСЛ, % от должного	49,7±11,7	52,1±10,5	0,86
<i>Прогноз:</i>			
Счет риска ЛАГ	9,0±2,0	8,2±1,9	0,04

Примечание. ДПЖ – давление в правом желудочке, ДЗЛК – давление заклинивания в легочных капиллярах.

изменения не были достоверными ($p=0,4$). Отмечалась стабилизация показателей систолической функции левого желудочка – сердечный индекс (СИ) у всех 14 пациентов в течение исследования не подвергался существенным изменениям ($3,1±0,9$ л/мин/м² в начале исследования, $3,1±0,7$ – через 16 нед терапии); см. табл. 2.

Уровень биомаркеров изменялся незначительно на фоне лечения больных ЛАГ. До лечения средние значения уровня мочевой кислоты составили $418,5±166,2$ мкмоль/л, после 16-недельной терапии силденафилом отмечалось некоторое ее уменьшение до $406,8±164,6$ мкмоль/л ($p=0,2$); см. табл. 2.

Отмечалось незначительное увеличение ДСЛ с $49,7±11,7\%$ до лечения и $52,1±10,5\%$ – через 16 нед терапии.

Для оценки прогноза впервые диагностированной ЛАГ нами был использован счет риска ЛАГ, валидированный по данным американского национального регистра REVEAL. На фоне 16-недельного лечения силденафилом уровень риска достоверно снизился с умеренно высокого ($9,0±2,0$) до среднего ($8,2±1,9$); $p=0,04$ (рис. 2).

За время 16-недельной терапии среди пациентов с ЛАГ-ЗСТ не было отмечено серьезных нежелательных явлений. У 3 пациентов отмечалась склонность к гипотензии, однако в целом по группе артериальное давление (АД) снижалось в рамках нормальных значений. Так, до начала терапии уровни систолического/диастолического (САД/ДАД) АД составили $128±15/86±13$ мм рт. ст., по окончании 16 нед – $122±16/81±12$ мм рт. ст. Кожные изменения в виде покраснения лица («приливы») отмечались у 4 больных и не оказывали существенного влияния на самочувствие пациентов.

Обсуждение

Все пациенты с ЛАГ-СРЗ, включенные в исследование, на фоне 16-недельной терапии силденафилом продемонстрировали улучшение как по клиническим, так и по гемодинамическим показателям. Результаты, полученные нами, схожи с результатами исследования эффективности силденафила, а также с результатами оценки краткосрочной эффективности других ЛАГ-специфических препаратов [24–26].

Анализ подгруппы больных с ЗСТ в международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контро-

лируемом исследовании эффективности силденафила при ЛАГ (SUPER-1) продемонстрировал достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение гемодинамических параметров (в особенности среднего ДЛА и ЛСС), а также ФК у 84 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными ЗСТ [27].

В этом исследовании наибольшие улучшения были отмечены в группе принимавших дозу 20 мг 3 раза в день, из чего следует, что эта доза является эффективной и приемлемой в качестве стартовой терапии для пациентов с ЛАГ на фоне ЗСТ. Прирост дистанции в 6-МТХ составил 55 м по сравнению с группой контроля [27].

Наблюдаемое улучшение 6-МТХ на 55 м (корректированное по плацебо) на фоне 12-недельной терапии силденафилом сопоставимо с результатами применения других препаратов для лечения ЛАГ, обусловленной ЗСТ. При анализе подгруппы пациентов с ССД в исследовании BREATHE-1 16-недельная терапия бозентаном предотвратила ухудшение в 6-МТХ с увеличением на 3 м в контрольной группе по сравнению с уменьшением на 40 м в группе плацебо [13]. Открытое исследование с внутривенной терапией эпопростенолом (в дозе 11,2 нг/кг/мин в течение 12 нед) продемонстрировало увеличение дистанции 6-МТХ в среднем на 108 м по сравнению со стандартной терапией ЛАГ-ЗСТ [15].

Схожие данные мы получили и в нашем исследовании. Увеличение дистанции в 6-МТХ составило 31 м. Однако улучшение не было достоверным, что связано с достаточно высокой толерантностью к физической нагрузке у пациентов на момент включения в исследование, что отмечалось выше. В цитируемом нами исследовании [27] исходная дистанция 6-МТХ составляла $342±76$ м, что существенно ниже, чем в нашей группе больных.

В нашей группе больных улучшение ФК отмечено у 29% пациентов, а динамика средних значений этого показателя приближалась к достоверной. Это соотносится с результатами рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, где 12-недельная терапия силденафилом (20–80 мг 3 раза в день) привела к улучшению ФК у 29–42% пациентов по крайней мере на один ФК [27]. Очевидно, что существенный прирост связан с использованием более высокой дозы препарата. «Дозозависимая» эффективность силденафила была продемонстрирована

в этом исследовании при анализе общей группы больных [12]. Данное улучшение соотносится в целом с результатами, наблюдаемыми в исследованиях с другими ЛАГ-специфическими препаратами [13, 15].

Более очевидные преимущества 16-недельная терапия силденафилом дала при анализе результатов катетеризации правых отделов сердца. На фоне 16-недельной терапии силденафилом у пациентов с ЛАГ отмечалось достоверное улучшение большинства гемодинамических показателей (см. табл. 2). Отсутствие значимых изменений в показателях ДПП и сердечного выброса (СВ) связано с исходными значениями, которые у большинства пациентов приближались к нормальным. Средние показатели ДПП после лечения составили 6,5 мм рт. ст. при верхней границе нормы 8 мм рт. ст., а СВ – 5,5 л/мин при нижней границе нормы 3,5 л/мин.

Гемодинамические изменения также отмечены на фоне 12-недельной терапии силденафилом при анализе подгруппы ЛАГ-СРЗ в исследовании SUPER-1 – среднее ДДА, ЛСС и СИ улучшились во всех наблюдаемых группах с разными дозами препарата [27]. Подобные положительные изменения также отмечены при исследованиях краткосрочной эффективности других препаратов [13, 15].

В исследовании нами была апробирована Шкала риска регистра REVEAL, включающая в себя демографические, клинические, лабораторные и гемодинамические показатели. Данная шкала позволяет оценить в процентах риск смерти пациентов с ЛАГ в течение года с момента анализа [22]. На фоне 16-недельного лечения силденафилом уровень риска достоверно снизился с умеренно высокого (9,0±2,0) до среднего (8,2±1,9), различия были достоверны.

Прием силденафила обычно хорошо переносился, нежелательные явления, потребовавшие отмены лечения, не встречались. Препарат не вызывал нарушений печеночной функции (что встречается у 5–7% больных, принимающих бозентан), гипотензии и головной боли, имеющих место в случаях с приемом простанойдов.

Сочетание с приемом других ЛАГ-специфических препаратов дает преимущество перед монотерапией в случаях клинического ухудшения. Исследованием COMPASS-1 показан положительный эффект комбинации [14]. В нашей группе у 4 пациентов совместное применение бозентана и силденафила привело к положительным результатам, нежелательных явлений отмечено не было.

Таким образом, силденафил – селективный ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа – оказывает лечебное воздействие у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СРЗ. Применение этого препарата как в монотерапии, так и в сочетании с другими ЛАГ-специфическими препаратами рекомендуется пациентам с ЛАГ-СРЗ.

Литература

- Humbert M, Morrell NW, Archer SL et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 13S–24S.
- Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 225–34.
- Kob ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 989–93.
- Волков АВ, Мартынюк ТВ, Юджина НН. и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией,

ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевт арх.* 2012; 5: 24–8.

- Kawut SM, Taichman DB, Archer-Clacko CL et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344–50.
- Mukerjee D, St. George D, Coleiro B et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: Application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088–93.
- Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: Target of sildenafil. *J Biol Chem* 1999; 274: 13729–32.
- Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1488–96.
- Tantini B, Manes A, Fiumana E et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005; 100: 131–8.
- Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149–53.
- Watanabe H, Obashi K, Takeuchi K et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71 (5): 398–402.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–57.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
- Gruenig E, Michelakis E, Vachiéry JL et al. Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results of the COMPASS-1 study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49 (11): 1343–52.
- Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425–34.
- Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (1): 158–64.
- D'Alto M. An update on the use of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis* 2012; 6 (6): 331–43.
- Чазова ИЕ, Мартынюк ТВ, Авдеев С.Н. и др. Российские рекомендации: Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2007; 6 (6), Прил. 2: 1–20.
- Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1789–801.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–7.
- Chemla D, Castelain V, Hervé P et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1314–31.
- Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP et al. The REVEAL Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2012; 141 (2): 354–62.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537.
- Cea-Calvo L, Escribano Subias P, Tello de Menesses R et al. Sildenafil as a substitute for subcutaneous prostacyclin in pulmonary hypertension [Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 476–7.
- Rosenkranz S, Diet F, Karasch T et al. Sildenafil improved pulmonary hypertension and peripheral blood flow in a patient with scleroderma-associated lung fibrosis and the Raynaud phenomenon. *Ann Intern Med* 2003; 139: 871–3.
- Molina J, Lucero E, Luluaga S et al. Systemic lupus erythematosus-associated pulmonary hypertension: Good outcome following sildenafil therapy. *Lupus* 2003; 12: 321–3.
- Badesch DB, Hill NS, Burgess et al. Sildenafil for Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 2417–22.

— * —

β-Адреноблокаторы при сердечно-сосудистых заболеваниях: фокус на метопролол

Г.А.Барышникова, И.И.Степанова, Н.А.Кудрявцева

ФГБУ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ

Резюме

В статье представлены данные о терапевтической эффективности β-адреноблокаторов при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Рассмотрены основные механизмы фармакологического действия препаратов этого класса. В сравнении с другими β-адреноблокаторами обсуждаются фармакодинамические и фармакокинетические особенности метопролола сукцината пролонгированного действия, его преимущества перед короткодействующими препаратами, его влияние на течение хронической сердечной недостаточности. На основании результатов рандомизированных клинических исследований сделан вывод о высокой терапевтической эффективности и безопасности метопролола сукцината с пролонгированным действием.

Ключевые слова: β-адреноблокаторы, метопролол сукцинат, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия.

Beta-adrenergic blocking agent in cardiovascular disease: focus on metoprolol

GABarysnikova, IISStepanova, NAKudryavtseva

Summary

This article presents the data on the therapeutic efficacy of beta-adrenergic blocking agents in ischemic heart disease, chronic heart failure (CHF), arterial hypertension. We analyzed the basic pharmacological mechanism of action of these drugs class. The comparison of pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of metoprolol succinate retard with other beta-adrenoreceptor-blocking agents showed metoprolol succinate advantage over the short-term drugs for treatment of CHF. According to the results of randomised clinical trials we determined high therapeutic efficacy and safety of metoprolol succinate retard.

Key words: beta-adrenergic blocking agent, metoprolol succinate, ischemic heart disease, chronic cardiac failure, arterial hypertension.

Сведения об авторах

Барышникова Галина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ

Степанова Ирина Ираклиевна – канд. мед. наук, доц. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ

Кудрявцева Наталья Александровна – ассистент каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ

На протяжении многих лет β-адреноблокаторы (β-АБ) играют очень важную роль в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. И это неслучайно, так как β-АБ оказывают гипотензивное, антиишемическое, противоаритмическое действие, улучшают прогноз при сердечной недостаточности (СН) и после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

Признание роли β-АБ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний иллюстрирует тот факт, что создатель первого β-АБ J.Black в 1988 г. был удостоен Нобелевской премии, а создание β-АБ назвали «величайшим прорывом в борьбе с болезнями сердца после открытия дигиталиса 200 лет назад».

Практически сразу β-АБ начали применяться при ишемической болезни сердца – ИБС (при стенокардии, безболевой ишемии миокарда, ИМ), при артериальной гипертензии (АГ), значительно позже – при хронической сердечной недостаточности (ХСН) разной этиологии, гипертрофической кардиомиопатии, мигрени.

Основными показаниями к применению β-АБ при АГ являются стенокардия напряжения, перенесенный ИМ, ХСН, нарушения ритма сердца, глаукома [1, 2].

При отсутствии абсолютных противопоказаний (бронхиальная астма, нарушения атриовентрикулярной проводимости высоких степеней) β-АБ назначают всем больным с ИБС, особенно после перенесенного ИМ и реваскуляризации миокарда с целью улучшения прогноза [3, 4]. Исключением является вазоспастическая стенокардия, при которой целесообразно назначение антагонистов кальция, оказывающих прямое вазодилатирующее действие на коронарные артерии.

При АГ β-АБ не только снижают уровень артериального давления (АД), но и способны предотвратить развитие ХСН. В метаанализе S.Bangalore было показано, что частота развития новых случаев СН при приеме β-АБ была на 23% ниже по сравнению с плацебо, что было связано непосредственно со снижением уровня АД [5], т.е. β-АБ могут применяться не только при лечении, но и для профилактики ХСН.

По влиянию на β₁- и β₂-адренорецепторы β-АБ разделяют на неселективные (влияющие на два подтипа рецеп-

торов) и кардиоселективные (влияющие преимущественно на β₁-адренорецепторы). Кардиоселективные β-АБ столь же эффективны, как и неселективные, но лучше переносятся, значительно реже вызывают ухудшение бронхиальной проходимости, нарушения углеводного и липидного обмена, ухудшение периферического кровообращения, поскольку именно с блокадой β₂-адренорецепторов связаны упомянутые побочные эффекты.

К кардиоселективным β-АБ относятся бисопролол, метопролол, атенолол, бетаксоллол, небиволол [6]. Необходимо помнить, однако, что при назначении β-АБ в высоких дозах селективность может утрачиваться.

β-АБ с внутренней симпатомиметической активностью (окспренолол, пиндоллол, ацебутолол и др.) в настоящее время практически не применяются, поскольку их эффективность в отношении улучшения прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно после перенесенного ИМ, существенно ниже.

β-АБ различаются также по фармакокинетическим свойствам. В зависимости от способности растворяться в жирах или в воде β-АБ делятся на липофильные и гидрофильные. Липофильные β-АБ, например пропранолол, быстро и почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте, проникают через гематоэнцефалический барьер, метаболизируются в печени (для них характерен эффект пресистемного метаболизма), экскретируются с желчью. Гидрофильные β-АБ (атенолол, надолол) хуже всасываются из желудочно-кишечного тракта, не проникают через гематоэнцефалический барьер, не метаболизируются в печени и выделяются в основном с мочой, поэтому при почечной недостаточности необходимо корректировать их дозу.

Лечение β-АБ не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС, так как возможно развитие синдрома отмены в виде утяжеления стенокардии, вплоть до развития ИМ и внезапной смерти. При необходимости прекратить прием препарата дозу следует снижать постепенно.

Одним из наиболее часто назначаемых и хорошо изученных β-АБ является метопролол – блокатор β₁-адренорецепторов без внутренней симпатомиметической активности. Наибольшее признание получил метопролола

сукцинат CR/XL (Беталок ЗОК), изготавливаемый по особой технологии, обеспечивающей стабильную концентрацию в крови после применения 1 раз в сутки, и доказавший свою эффективность во многих крупных рандомизированных исследованиях. За 40 лет применения метопролола сукцината CR/XL подтверждены его эффективность и безопасность при ИБС, АГ, ХСН, нарушениях ритма. Таблетки метопролола сукцината CR/XL представляют из себя множественные гранулы с контролируемым высвобождением, обеспечивающим постепенное (в течение 20 ч) всасывание действующего вещества (рис. 1) [7]. Подобная форма высвобождения препарата позволяет поддерживать практически постоянную (zero order kinetics) концентрацию препарата в плазме крови, обеспечивая устойчивый клинический эффект (β_1 -блокаду) в течение более чем 24 ч и лучшую переносимость, в отличие от обычного метопролола тартрата, при назначении которого отмечаются выраженные колебания концентрации препарата в крови (рис. 2) [8].

Ишемическая болезнь сердца

β -АБ оказывают антиангинальный эффект как за счет снижения потребности миокарда в кислороде (урежение частоты сердечных сокращений – ЧСС, снижение АД и сократительной способности миокарда), так и за счет увеличения доставки к миокарду кислорода (удлинение диастолы, улучшение коллатерального кровотока), кроме того, β -АБ оказывают антиаритмическое и антифибрилляторное действие, благодаря чему снижают риск развития нарушений ритма и внезапной смерти в момент развития ишемии миокарда [9, 10].

В ряде клинических исследований доказана высокая антиангинальная эффективность метопролола сукцината при лечении стабильной стенокардии [11–13].

Группа исследователей IMAGE Study Group провела проспективное многоцентровое исследование 280 пациентов со стабильной стенокардией. В группе больных, получавших метопролола сукцинат 200 мг 1 раз в сутки, через 6 нед было отмечено достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке ($p < 0,05$) [14].

K.Egstrup и соавт. сравнили эффективность при стабильной стенокардии метопролола сукцината CR/XL в дозе 200 мг 1 раз в сутки и метопролола в традиционной лекарственной форме в дозе 100 мг 2 раза в сутки [15]. Частота приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине были сопоставимы в двух группах, однако при проведении теста с физической нагрузкой в группе метопролола сукцината CR/XL достоверно позже появлялись депрессия сегмента ST на электрокардиограмме (6,1 мин против 5,5 мин; $p < 0,05$) и ангинозные боли (5,3 мин против 5,1 мин; $p < 0,05$).

При назначении метопролола в первые часы острого ИМ уменьшается зона повреждения, снижается частота желудочковых аритмий, снижается летальность [16], особенно у больных с клинически выраженной СН [17]. После завершения исследований MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) и COMMIT/CCS-2 (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) также было доказано достоверное снижение абсолютного риска повторного инфаркта и фибрилляции желудочков [18, 19], определены показания к применению β -АБ, и метопролола в частности, в остром периоде ИМ. В настоящее время и в России, и за рубежом при ИМ β -АБ назначаются внутрь с первых часов заболевания при отсутствии противопоказаний к их применению, клинически выраженной СН, низком риске кардиогенного шока (класс IV) [20–22].

Эффективность β -АБ при вторичной профилактике была доказана при метаанализе клинических исследований, включающих более 35 тыс. пациентов, перенесших ИМ. Снижение риска развития тяжелых осложнений (смерти от сердечно-сосудистых причин, внезапной смерти и повторного ИМ) составило 20–25% [23–25].

Рис. 1. Строение таблетки препарата Беталок ЗОК (замедленного высвобождения).

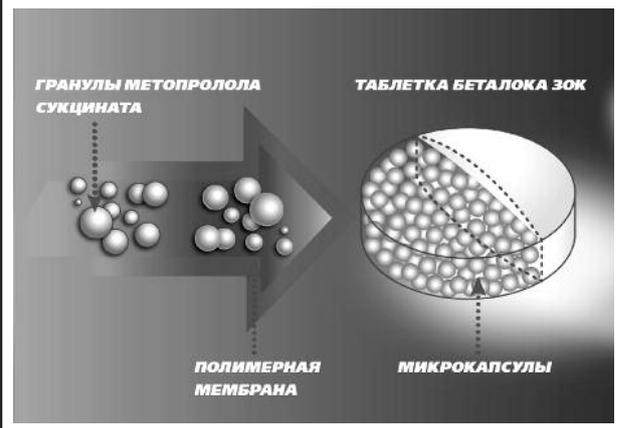
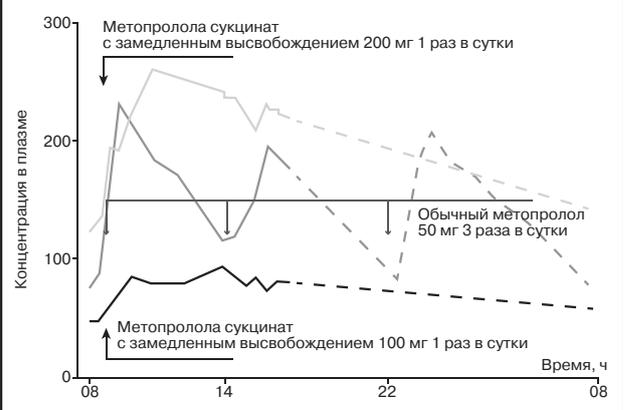


Рис. 2. Изменение концентрации в крови при приеме разных доз метопролола сукцината замедленного высвобождения и обычного метопролола.



Метопролол относится к β -АБ (метопролол, пропранолол, тимолол, ацебутолол, карведилол), для которых доказана способность достоверно улучшать отдаленный прогноз больных, перенесших ИМ [26–28].

Следует помнить, что эффект β -АБ в отношении улучшения прогноза после перенесенного ИМ является дозозависимым, и при назначении β -АБ в низкой дозе эффективность может оказаться сниженной, т.е. риск повторного ИМ и сердечно-сосудистого осложнения в целом будет выше (рис. 3) [29]. В то же время, по данным S.Viskin [30], лишь 11% больных получали β -АБ после перенесенного ИМ в дозах, эффективность которых была доказана в крупных клинических исследованиях.

Нередко отказ от назначения β -АБ объясняют наличием у пациента сопутствующих заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД) и пр. Однако β -АБ улучшают прогноз после перенесенного ИМ и при указанных заболеваниях. У пациентов с СД, принимавших β -АБ, смертность в течение 1 года после ИМ была вдвое ниже по сравнению с больными СД, которым β -АБ не назначались [31]. При ретроспективном анализе результатов лечения 115 015 больных, перенесших ИМ в возрасте 65 лет и старше, было установлено, что применение β -АБ позволяет снизить смертность в течение 1 года на 40%, в том числе у больных СД [32] и ХОБЛ (рис. 4) [33]. При выборе β -АБ следует учитывать, что метопролола сукцинат CR/XL даже в дозе 200 мг/сут практически не влияет на бронхиальную проходимость в отличие от атенолола (рис. 5) [33].

Как известно, основным критерием назначения β -АБ в оптимальной дозе служит достигнутая ЧСС 55–60 уд/мин. А при тяжелой рефрактерной стенокардии допускается уменьшение ЧСС до 50 уд/мин при условии хорошей переносимости пациентом и отсутствии нарушений атриовентрикулярной проводимости. В этой

Рис. 3. Связь смертности после перенесенного ИМ с дозой β-АБ метопролола.

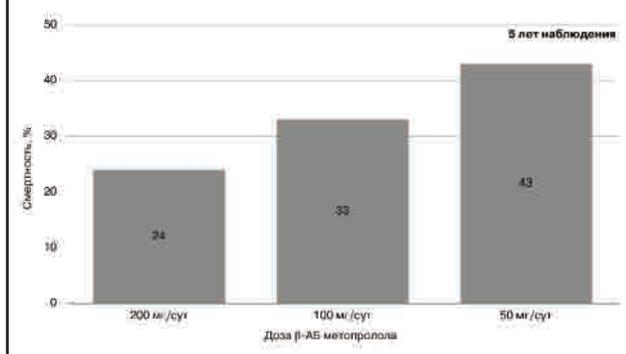


Рис. 4. Летальность больных ХОБЛ, перенесших ИМ, в зависимости от включения в схему терапии β-АБ.

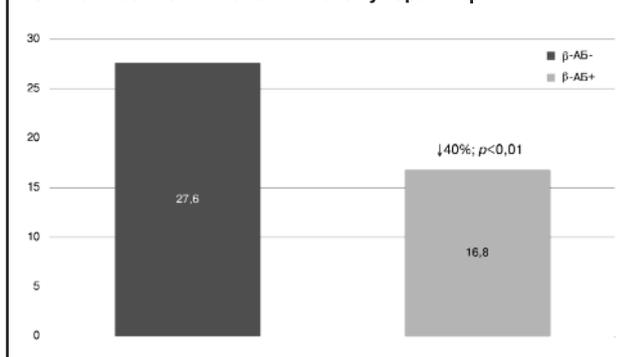
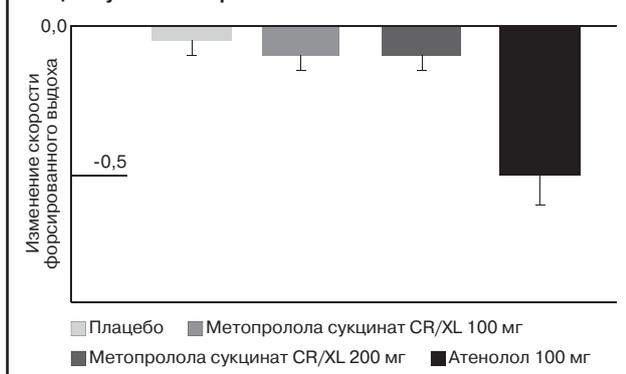


Рис. 5. Изменение скорости форсированного выдоха через 1 ч после приема метопролола сукцината CR/XL, атенолола, плацебо у больных бронхиальной астмой.



связи важно отметить, что при использовании метопролола сукцината CR/XL в дозе 100–200 мг у большинства больных удается достичь рекомендованной ЧСС (рис. 6) [11]. В трехнедельном рандомизированном перекрестном исследовании, включавшем 15 пациентов с ХСН, метопролола сукцинат (200 мг 1 раз в день) более эффективно, чем быстро высвобождающийся метопролол (50 мг 3 раза в день), снижал максимальную ЧСС при физической нагрузке. Кроме того, в группе больных, принимавших метопролол с пролонгированным действием, среднесуточное количество сердечных сокращений было на 7 тыс. меньше, чем при приеме быстро высвобождающегося метопролола [34].

Артериальная гипертензия

Антигипертензивное действие β-АБ реализуется благодаря уменьшению сердечного выброса из-за снижения сократительной способности миокарда левого желудочка, изменению барорефлекторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса, тормозящему влиянию на сосудодвигательные центры продолговатого мозга. Кроме того, снижается активность симпатoadrenalовой системы и ренин-ангиотензиновой системы (снижение

секреции ренина). Гипотензивный эффект наступает через 2–5 дней, достигая максимума через 6–8 нед.

Согласно современным Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ использование β-АБ показано при наличии у пациентов сопутствующих АГ стенокардии напряжения, перенесенного ИМ, ХСН, тахикардии, глаукомы, беременности [1].

Метопролола сукцинат, благодаря уникальным особенностям фармакокинетики (стабильность концентрации в крови), обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект на протяжении суток при однократном приеме без резкого снижения АД, а также выраженных колебаний АД в течение суток [35].

Антигипертензивный эффект метопролола сукцината SR/XL был подтвержден во многих рандомизированных исследованиях [36–38]. Рекомендуемая начальная доза метопролола сукцината для пациентов с АГ составляет 50 мг 1 раз в сутки. При необходимости можно увеличить дозу до 100–200 мг 1 раз в сутки или начать комбинированную антигипертензивную терапию.

Способность метопролола уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ впервые была продемонстрирована в исследовании MAPHY. Было показано, что при терапии метопрололом достоверно снижается общая и сердечно-сосудистая смертность, главным образом за счет предупреждения смерти от ИБС и инсульта, а также снижения частоты внезапной смерти [39].

В двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях BCAPS и ELVA было продемонстрировано наличие у метопролола сукцината антиатеросклеротического эффекта. В исследовании BCAPS при назначении метопролола сукцината в дозе 25 мг 1 раз в сутки практически здоровым лицам, имеющим, однако, атеросклеротическое поражение сонных артерий, через 36 мес отмечено достоверное замедление увеличения толщины комплекса интима–медиа сонных артерий ($p < 0,001$), а также достоверное снижение общей смертности и частоты сердечно-сосудистых событий (рис. 7) [40]. В исследовании ELVA при назначении метопролола сукцината по 100 мг/сут больным с тяжелой гиперхолестеринемией и признаками атеросклероза сонных артерий уже через 1 год в группе метопролола сукцината в комбинации с флувастатином обнаружено достоверное уменьшение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий, сохранившееся через 3 года, тогда как в контрольной группе (плацебо + флувастатин) она увеличилась [41].

Нарушения ритма сердца

Как известно, β-АБ по классификации противоаритмических препаратов относятся ко II классу, причем считаются наиболее безопасными, особенно в сравнении с антиаритмическими препаратами IC-класса, известными своим аритмогенным действием.

При применении β-АБ сокращается длительность потенциала действия и рефрактерного периода в системе Гиса–Пуркинье (укорачивается интервал QT), замедляется проводимость в атриоventрикулярном соединении, увеличивается продолжительность эффективного рефрактерного периода.

Наряду с другими липофильными β-АБ метопролол рассматривается как надежное средство для устранения прогностически неблагоприятных желудочковых аритмий, связанных с ишемией миокарда, и тем самым – для профилактики внезапной смерти [42]. Предполагается, что липофильные β-АБ проникают через гематоэнцефалический барьер и поддерживают высокий парасимпатический тонус во время стресса, т.е. защитное антифибрилляторное действие метопролола связывают с наличием антиишемического эффекта, обусловленного не только β₁-блокадой, но и сохранением тонуса *nervus vagus* [43].

По данным метаанализа 31 рандомизированного исследования, проведенного S.Nuttall и соавт., β-АБ досто-

верно снижают частоту внезапной смерти у больных, перенесших ИМ [44]. Кроме этого, β-АБ являются препаратами выбора в профилактике желудочковых тахикардий, связанных с врожденным синдромом удлиненного интервала QT (long QT) [45, 46].

β-АБ широко и успешно применяются у больных с предсердной тахикардией, трепетанием и фибрилляцией предсердий с целью урежения частоты желудочкового ритма.

С целью оценки антиаритмического эффекта метопролола сукцината проводилось двойное слепое исследование у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. После восстановления синусового ритма 394 пациента были рандомизированы в группы метопролола сукцината и плацебо. Частота рецидивов мерцания предсердий составила 48,7% в группе метопролола сукцината, 59,9% – в группе плацебо ($p=0,005$). В случае возникновения очередного пароксизма мерцательной аритмии у пациентов, получавших метопролола сукцинат, ЧСС была значительно ниже (98 уд/мин) по сравнению с группой плацебо (107 уд/мин).

Хроническая сердечная недостаточность

β-АБ относятся к одной из основных групп препаратов для медикаментозного лечения ХСН, хотя долгие годы наличие ХСН считалось противопоказанием к их назначению. Метаанализ 16 рандомизированных исследований [47] и ряд научных обзоров [48–50] продемонстрировали способность β-АБ снижать смертность при ХСН, улучшать отдаленный прогноз и замедлять прогрессирование заболевания. В настоящее время препараты этого класса при отсутствии противопоказаний рекомендуются всем пациентам с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса – ФВ<40%), но преодолеть предубеждение врачей по отношению к применению β-АБ при ХСН пока не удается, частота их применения при ХСН остается низкой.

Применение β-АБ при ХСН патогенетически обосновано, поскольку при ХСН имеет место хроническая гиперактивация симпатoadреналовой системы, предопределяющая плохой прогноз. При ХСН β-АБ оказывают следующие положительные эффекты: уменьшают выраженность ишемии миокарда (ИБС – одна из причин развития ХСН), уменьшают количество кардиомиоцитов, находящихся в состоянии гипертрофии, повышают плотность и аффинность β-адренорецепторов, резко сниженные у больных с ХСН, оказывают антиаритмическое и антифибрилляторное действие, снижая риск внезапной смерти.

Эти благоприятные влияния приводят к уменьшению ЧСС, снижению электрической нестабильности миокарда, уменьшению выраженности патологического ремоделирования сердца (уменьшению гипертрофии миокарда и сокращению полостей сердца), нормализации диастолической функции левого желудочка, увеличению сердечного выброса, повышению вариабельности ритма сердца. На сегодняшний день самые прочные позиции у β-АБ именно при ХСН и дисфункции левого желудочка (уровень доказательности I класс А).

При ХСН начинают прием β-АБ с минимальной дозы с постепенным ее увеличением в течение нескольких недель, обычно каждые 2 нед первоначально выбранную дозу β-АБ удваивают. Для лечения ХСН в настоящее время применяют 4 препарата: бисопролол (максимальная суточная доза 10 мг), метопролол (100–200 мг), карведилол (50–100 мг), небиволол (10 мг/сут) [51, 52].

Эффективность метопролола сукцината CR/XL при ХСН была доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MERIT–HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure), в котором был включен 3991 пациент с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA и ФВ<40% (средняя ФВ 28%). Большинство больных получали также терапию диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и дигоксидом. Начальная доза метопролола су-

Рис. 6. Частота достижения ЧСС 50–65 уд/мин у больных с ИБС при приеме 100–200 мг 1 раз в сутки Беталока ЗОК.

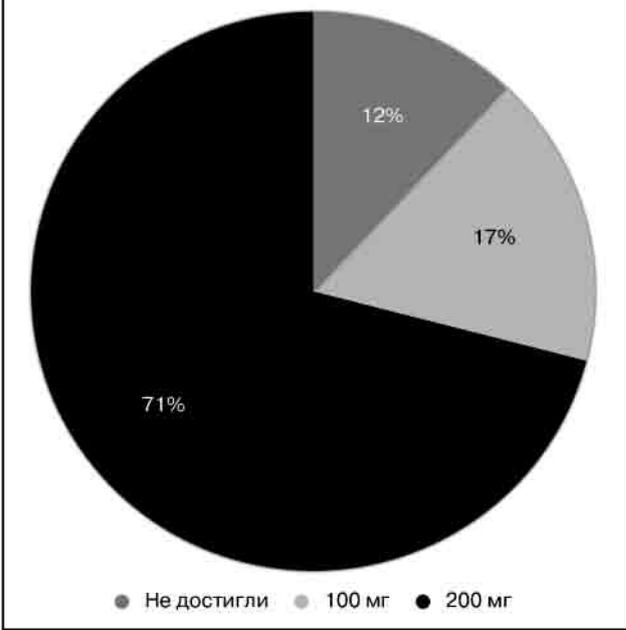
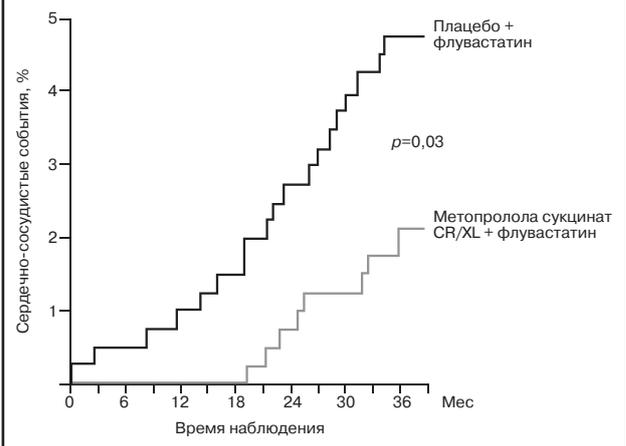


Рис. 7. Частота сердечно-сосудистых событий в исследовании ВСAPS в группах метопролола сукцината пролонгированного действия и плацебо.



кцината CR/XL составляла 12,5–25 мг/сут. В дальнейшем каждые 2 нед дозу увеличивали максимально до 200 мг/сут при условии стабильной гемодинамики. Через 1 год в группе метопролола сукцината CR/XL по сравнению с группой плацебо общая смертность снизилась на 34% ($p=0,0062$), а частота внезапной смерти – на 41% ($p=0,002$). Единая конечная точка (общая смертность/госпитализация в связи с прогрессированием СН) уменьшилась на 31% ($p<0,001$), а сердечная смерть/нефатальный ИМ – на 39% ($p<0,001$). Эффективность метопролола сукцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия АГ или СД. Несколько большая эффективность метопролола сукцината CR/XL была отмечена у больных с ХСН III и IV ФК по сравнению с больными с ХСН II ФК по NYHA.

В исследовании MERIT–HF отдельно проанализировали исходы у 795 пациентов с тяжелой ХСН (ФВ<25% и клиническая картина ХСН III–IV ФК по NYHA). Пациенты были рандомизированы в группу метопролола сукцината CR/XL ($n=399$) и в группу плацебо ($n=396$). В группе метопролола сукцината обнаружено снижение риска смерти на 39% ($p=0,0086$), внезапной смерти – на 45% ($p=0,024$), смерти из-за прогрессирования ХСН – на 55% ($p=0,015$).

Известно, что распространенность ХСН с возрастом значительно увеличивается: более 65% больных с ХСН на-

ходятся в возрастной группе 60–80 лет. В исследовании MERIT–HF были включены 1982 больных с ХСН в возрасте 65 лет и старше. В этой возрастной группе прием метопролола сукцината также привел к достоверному улучшению прогноза: по сравнению с группой плацебо общая смертность снизилась на 37%, частота внезапной смерти – на 43%, а смертность от ХСН – на 61%.

Метопролола сукцинат высокоэффективен и безопасен у пациентов с ХСН с разной степенью тяжести, эффективность препарата не зависит от пола, возраста, наличия сопутствующих заболеваний (АГ, СД) [53–57].

Выбор лекарственной формы метопролола при лечении ХСН был предопределен результатами рандомизированных исследований MERIT–HF, RESOLVD и COMET [58–60], судя по которым, наиболее эффективным оказался метопролола сукцинат CR/XL. Например, в исследованиях MERIT–HF и RESOLVD более чем у 90% пациентов использовался метопролола сукцинат в виде ретардных форм: метопролол CR/XL в MERIT–HF и метопролол CR в RESOLVD, однако влияние на прогноз метопролола сукцината в разных лекарственных формах оказалось различным. Снижение риска смерти в MERIT–HF составляло 34% ($p=0,0062$), тогда как в RESOLVD оно было недостоверным ($p=0,06$).

Экспертами Европейского общества кардиологов в согласительном документе по β -АБ и всех последующих рекомендациях для лечения ХСН был рекомендован именно метопролола сукцинат замедленного высвобождения [61, 62].

Заключение

β -АБ по праву занимают место в арсенале препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Один из лучших представителей этого класса – метопролола сукцинат пролонгированного действия (Беталок ЗОК), при использовании которого обеспечиваются стабильная концентрация препарата в крови при приеме 1 раз в сутки и, следовательно, стабильность антигипертензивного, антиишемического и антиаритмического эффектов. Эффективность, прекрасная переносимость, удобство применения гарантируют приверженность пациентов терапии Беталокком ЗОК.

Литература

1. Рекомендации РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). 2010.
2. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1925–38.
3. Документ о согласии экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 1: 99–124.
4. Лупанов В.П. Лечение больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств. *Атмосфера. Кардиология*. 2007; 3: 18–24.
5. Bangalore S, Wild D, Parkar S et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension: insights from a meta-analysis. *JACC* 2008; 52: 1062–72.
6. Nuttall SL, Roulledge HC, Kendall MJ. A comparison of the beta-1-selectivity of three beta-blockers. *J Clin Pharmacol* 2003; 28 (3): 179–86.
7. Sandberg A, Abrahamsson B, Regardh CG et al. Pharmacokinetic and biopharmaceutical aspects of once daily treatment with metoprolol CR/ZOK: a review article. *J Clin Pharmacol* 1990; 30 (Suppl. 2): S2–16.
8. Чазова И.Е. β -Адреноблокаторы: место их применения при артериальной гипертензии в современных условиях. *Системные гипертензии*. 2007; 2: 4–7.
9. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. β -Блокаторы сегодня: на передовых рубежах в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Рус. мед. журн.* 2004; 12 (15): 901–4.
10. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: β -blockers. *Progress Cardiovasc Dis* 2004; 47 (1): 11–33.
11. Толтыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Эффективность и безопасность высоких доз метопролола пролонгированного действия при лечении пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2008; 5: 46–52.

12. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (2): 311–6.
13. Rebnqvist N, Hjemdahl P, Billing E et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. *Angina Prognosis study in Stockholm. Cardiologia* 1995; 40 (12 Suppl. 1): 301.
14. Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1516–21.
15. Egstrup K, Gundersen T, Härkönen R et al. The antianginal efficacy and tolerability of controlled-release metoprolol once daily: A comparison with conventional metoprolol tablets twice daily. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; (Suppl. 33): S45–9.
16. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: A double-blind randomized trial. *Lancet* 1981; 2 (8251): 823–7.
17. Herlitz J, Waagstein F, Lindqvist J et al. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (subgroup analysis of the Göteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol* 1997; 80 (9B): 40J–44J.
18. The MAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MAMI): A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6 (3): 199–226.
19. Chen ZM, Pan HC, Chen YP et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1622–32.
20. Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (2): 210–47.
21. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29 (23): 2909–45.
22. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Под ред. П.Г.Оганова, М.Н.Мамедова. *Нац. клин. рекомендации. М.: МЕДИ Экспресс*, 2009; с. 167–230.
23. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S et al. The Göteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67 (6 Pt 2): 126–32.
24. Yusuf S, Lessem J, Jha P, Lonn E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated, controlled trials. *J Hypertens (Suppl.)* 1993; 11 (4): S61–73.
25. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318 (7200): 1730–7.
26. Olsson G, Rebnqvist N, Sjögren A et al. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5 (6): 1428–37.
27. Manger Cats V, van Capelle FLJ, Lie KJ, Durrer D. The Amsterdam metoprolol trial. Effect of treatment with metoprolol on first year mortality in a single-centre study with low placebo mortality rate after myocardial infarction (Abstract). *Drugs* 1985; 29 (Suppl. 1): 8.
28. Yusuf S, Peto R, Lewis J et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27 (5): 335–71.
29. Herlitz J, Dellborg M, Karlson BW et al. Long-term mortality after acute myocardial infarction in relation to prescribed dosages of a beta-blocker at hospital discharge. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14 (6): 589–95.
30. Viskin S, Kitzis I, Lev E et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1327–32.
31. Kjekshus JK, Gilpin E, Cali G et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11: 43–50.
32. Chen J, Marciniak TA, Radford MJ et al. Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. *JACC* 1999; 34: 1388–94.
33. Gottlieb S. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339 (8): 489–97.
34. Andersson B, Aberg J. The effect on heart rate of immediate and slow-release metoprolol in patients with chronic heart failure [abstr. 1110–10]. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (Suppl. A): A183–4.
35. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манишина О.А. и др. Метопролола сукцинат и тартрат: влияет ли соль на эффективность препарата? *Фарматека*. 2006; 19 (134): 14–9.
36. Jaattela A, Baandrup S, Houtzagers J, Westergren G. The efficacy of low dose metoprolol CR/ZOK in mild hypertension and in elderly patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 1990; 30 (Suppl. 2): S66–71.
37. Klein G, Berger J, Olsson G, Menzel T. A double-blind comparison of metoprolol CR/ZOK 50 mg and atenolol 50 mg once daily for

- uncomplicated hypertension. *J Clin Pharmacol* 1990; 30 (Suppl. 2): 572–7.
38. Omvik P, Leer J, Istad H, Westergren G. Equal Efficacy and Improved Tolerability with 50 mg Controlled-Release Metoprolol Compared with 100 mg Conventional Metoprolol in Hypertensive Patients. *Am J Ther* 1994; 1 (1): 65–73.
39. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991; 17 (4): 579–88.
40. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103 (13): 1721–6.
41. Wiklund O, Hulibe J, Wikstrand J et al. Effect of Controlled Release/Extended Release Metoprolol on Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Hypercholesterolemia: A 3-Year Randomized Study. *Stroke* 2002; 33 (2): 572–57.
42. Singh BN. CIBIS, MERIT-HF and COPERNICUS trial outcomes: do they complete the chapter on beta-adrenergic blockers as antiarrhythmic and antiarrhythmic drugs? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6 (2): 107–10.
43. Hjalmarson A. Effects of beta-blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997; 80 (9B): 35J–9J.
44. Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ. Beta-blockade after myocardial infarction. *BMJ* 2000; 320: 581–8.
45. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101 (6): 616–23.
46. Viskin S, Fish R. Prevention of ventricular arrhythmias in the congenital long QT syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2 (6): 492–7.
47. Bouzamondo A, Hulot JS, Sanchez P et al. Beta-blocker treatment in heart failure. *Fund & Clin Pharmacol* 2001; 15: 95–109.
48. Sharpe N. Benefit of beta-blockers for heart failure: proven in 1999. *Lancet* 1999; 353: 1988–9.
49. Bristow MR. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558–69.
50. Lonn E, McKelvie R. Drug treatment in heart failure. *BMJ* 2000; 320: 1188–92.
51. Арутюнов Г.П. Бета-блокаторы и сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность*. 2002; 1: 27–8.
52. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). 2013.
53. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
54. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
55. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A et al. Metoprolol controlled release extended release in patients with severe heart failure. Analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 932–8.
56. Deedwania PC, Gotlib S, Ghali JK et al. Efficacy, safety and tolerability of betaadrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 1300–9.
57. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F et al. MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (3): 491–8.
58. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353 (9169): 2001–7.
59. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000; 101 (4): 378–84.
60. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (9377): 7–13.
61. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J et al. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25 (15): 1341–62.
62. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (15): e1–e90.

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл в лечении пациентов с артериальной гипертензией

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

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

Резюме

Согласно рекомендациям European Society of Hypertension 2013 г. лечение артериальной гипертензии возможно любой из известных групп антигипертензивных препаратов. При этом нередко приходится прибегать к разным комбинациям препаратов. В данной ситуации комбинация препаратов в фиксированной дозе значительно облегчает задачу и увеличивает приверженность пациентов лечению. Результаты многочисленных исследований показали, что периндоприл достоверно снижает общую и сердечно-сосудистую смертность, а также частоту развития инфаркта миокарда, а комбинация его с антагонистом кальция делает препарат еще более эффективным.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, периндоприл, Престариум, Престанс, ASCOT, EUROPA, PROGRESS, STRONG, SYMBIO, PERSPECTIVA.

Perindopril is angiotensin-converting enzyme inhibitor in treatment patients with arterial hypertension

AI Martynov, IV Urlaeva, Ye V Akatova, OP Nikolin

Summary

According to the 2013 ESH guidelines, it is possible to use any group of known antihypertensive drugs in the treatment of arterial hypertension. But we often have been using different combinations of drugs. In this situation, using drugs combination in fixed dosage increases patients acceptance of therapy and makes treatment easier. According to the results of the numerous studies, perindopril statistically significant reduces total and cardiovascular mortality and the incidence of myocardial infarction. The combination of perindopril and calcium antagonist makes the drug more effective.

Key words: arterial hypertension, perindopril, Prestarium, Prestance, ASCOT, EUROPA, PROGRESS, STRONG, SYMBIO, PERSPECTIVA.

Сведения об авторах

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

Престариум (периндоприл) – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) длительного действия, угнетающий превращение ангиотензина I в ангиотензин II, а также распад брадикинина. В результате применения периндоприла в организ-

ме человека происходит ингибирование АПФ в кровеносных сосудах на системном и тканевом уровнях. Престариум успешно применяется при лечении артериальной гипертензии (АГ) и сердечной недостаточности (СН) более 10 лет. При АГ клиническая эффективность

периндоприла сопровождается доказанным 24-часовым действием, что обеспечивает улучшение приверженности пациентов лечению. Престариум обладает дополнительными кардиоваскулярными свойствами, такими как регресс гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и регресс ремоделирования крупных и мелких артерий резистивного типа. Благодаря ингибированию АПФ и кининазы периндоприл обладает способностью регулировать фибринолиз в сосудах, что имеет очень важное значение в уменьшении частоты возникновения острого и повторного инфаркта миокарда (ИМ) и цереброваскулярных событий. При СН Престариум продемонстрировал способность уменьшать возникновение острых гемодинамических нарушений сразу после начала терапии и достигать оптимального ингибирования АПФ, благодаря простоте титрования (в один этап), до достижения рекомендованной целевой дозы.

Уже более 20 лет АПФ являются жизненно необходимыми при лечении АГ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Помимо своих вазопротекторных свойств, ИАПФ неоднократно продемонстрировали замедление прогрессирования заболеваний почек, миокарда и сосудов и снижение смертности при этих заболеваниях. Поэтому ИАПФ рекомендуют при лечении СН, в постинфарктном периоде и при диабетической нефропатии. Престариум (периндоприл) является пролекарством и в организме человека гидролизуется в активный метаболит периндоприлат. Большинство экспериментальных и клинических исследований были посвящены изучению периндоприла при АГ, СН, ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваниях и сахарном диабете.

На сегодняшний день имеется огромная база данных прошедших клинических исследований по периндоприлу. Одним из первых крупных исследований было многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование по профилактике ИБС и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) АГ ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [1]. Данное исследование проводилось в течение 6 лет при участии 19 342 пациентов из Великобритании, Ирландии и скандинавских стран [2, 3]. Цель его состояла в том, чтобы доказать возможность снижения риска развития нефатального ИМ и смерти от ИБС у больных АГ, имеющих по крайней мере 3 дополнительных фактора риска (ФР) развития ССЗ путем применения двух разных стратегий лечения: антигипертензивной и гиполипидемической (рис. 1).

В процессе исследования изучались 2 направления: 1-я ветвь исследования – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) [2], в котором принимали участие 19 257 больных АГ (средний возраст 63 года, уровень артериального давления – АД – 160/100 мм рт. ст. у нелеченых пациентов и 140/90 мм рт. ст. при лечении одним препаратом или более), а также пациенты как минимум с тремя из 11 доказанных ФР ССЗ. В этой ветви исследования ASCOT осуществлялось сравнение эффективности традиционного (β -адреноблокатор – β -АБ – ателолол + диуретик бендрофлуметиазид) на период начала исследования и современного (антагонист кальция – АК – амлодипин + ИАПФ периндоприл) режима терапии в отношении риска развития нефатального ИМ и смерти от ИБС у больных АГ.

Эффективность 2-й (гиполипидемической) стратегии лечения изучалась в другой ветви исследования – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) [1, 4, 5] – у пациентов, принявших участие в нем, в анамнезе имело место наличие ИМ и стенокардии напряжения. Иными словами, в случае успешной реализации двух выбранных стратегий лечения (антигипертензивной и гиполипидемической) больных АГ в распоряжении практикующих врачей должны были появиться реальные подходы, позволяющие снизить (а значит, и предупредить) риск развития ИБС у данной категории пациентов.

Исследование ASCOT-LLA было завершено раньше планируемого времени в силу очевидных преимуществ atorvastatina по сравнению с плацебо. Через 1 год лечения концентрация общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов в крови пациентов, получавших atorvastatin, уменьшилась по сравнению с плацебо, соответственно, на 1,3, 1,2 и 0,3 ммоль/л. Концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) оказалась сопоставимой в двух сравниваемых группах больных АГ. Частота развития первичной конечной точки – КТ (нефатальные ИМ, включая безболевого формы и смерть от ИБС) составила 1,9% в группе atorvastatina и 3,0% у пациентов, получавших плацебо (рис. 2).

Результаты исследования ASCOT-BPLA [4] появились на 2 года позже. Два сравниваемых режима терапии обеспечили эффективное снижение АД у больных АГ. Так, в группе пациентов, получавших амлодипин + периндоприл, АД снизилось на 27,5/17,7 мм рт. ст., а у пациентов, принимавших комбинацию ателолол + бендрофлуметиазид, – на 25,7/15,6 мм рт. ст. Частота случаев нефатального ИМ, включая безболевого формы, а также смерти от

Рис. 1. Дизайн исследования ASCOT.

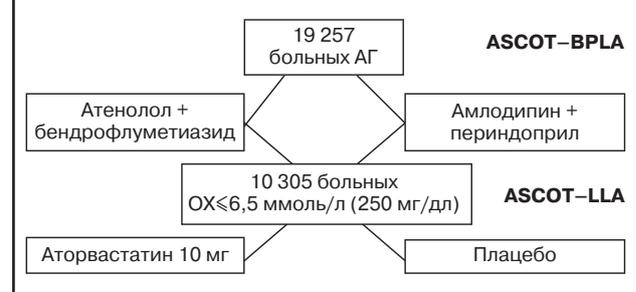


Рис. 2. Нефатальный ИМ и смерть от ИБС в исследовании ASCOT-LLA.

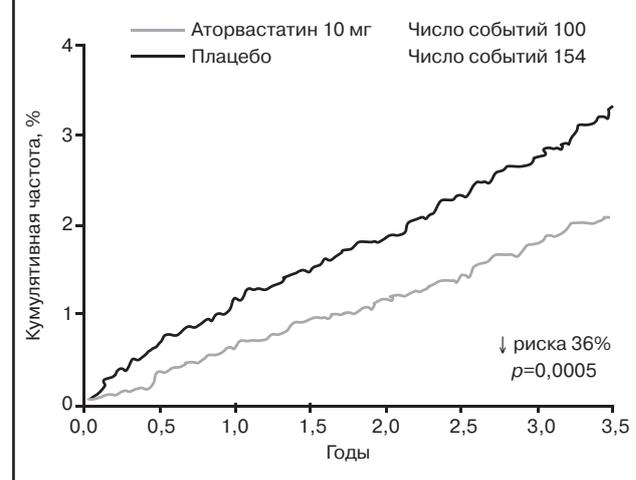
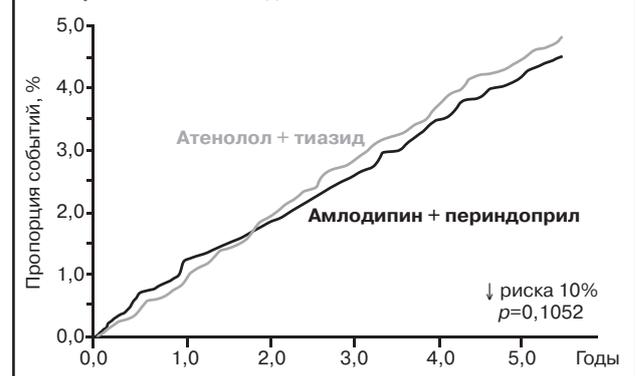


Рис. 3. Нефатальный ИМ (включая безболевого формы) и смерть от ИБС в исследовании ASCOT-BPLA.



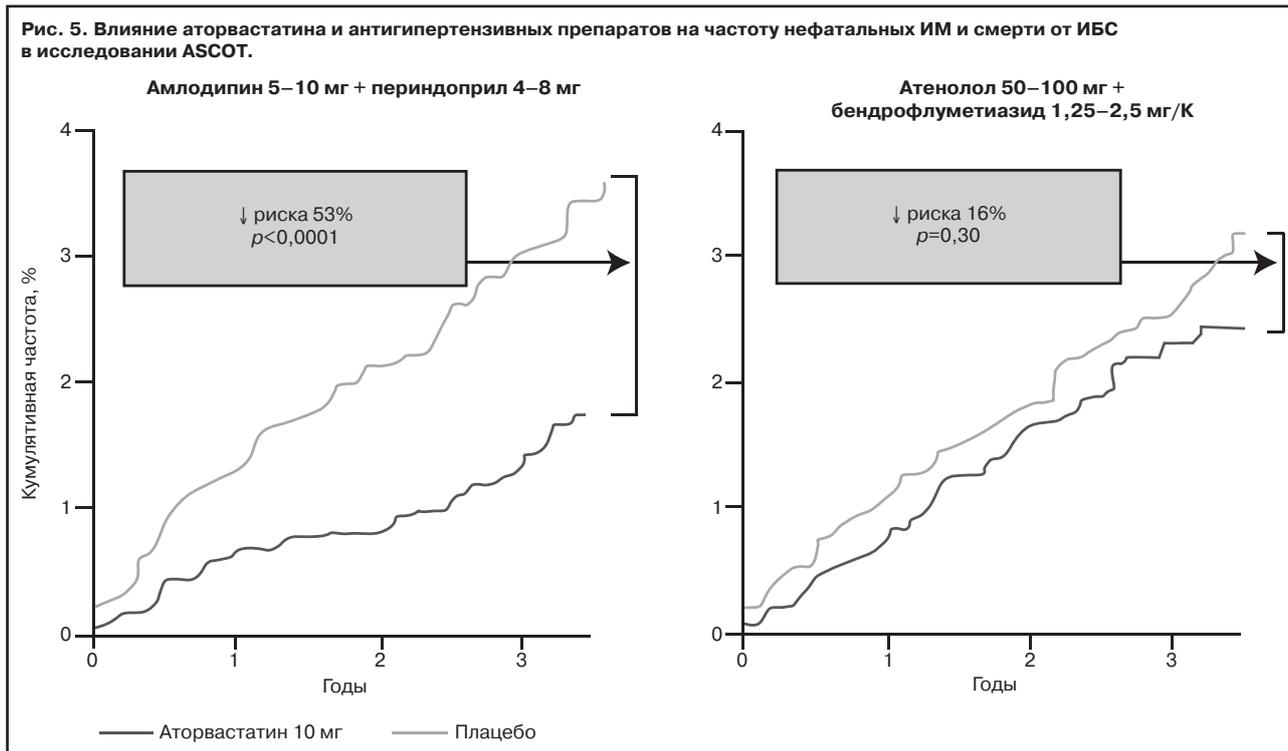
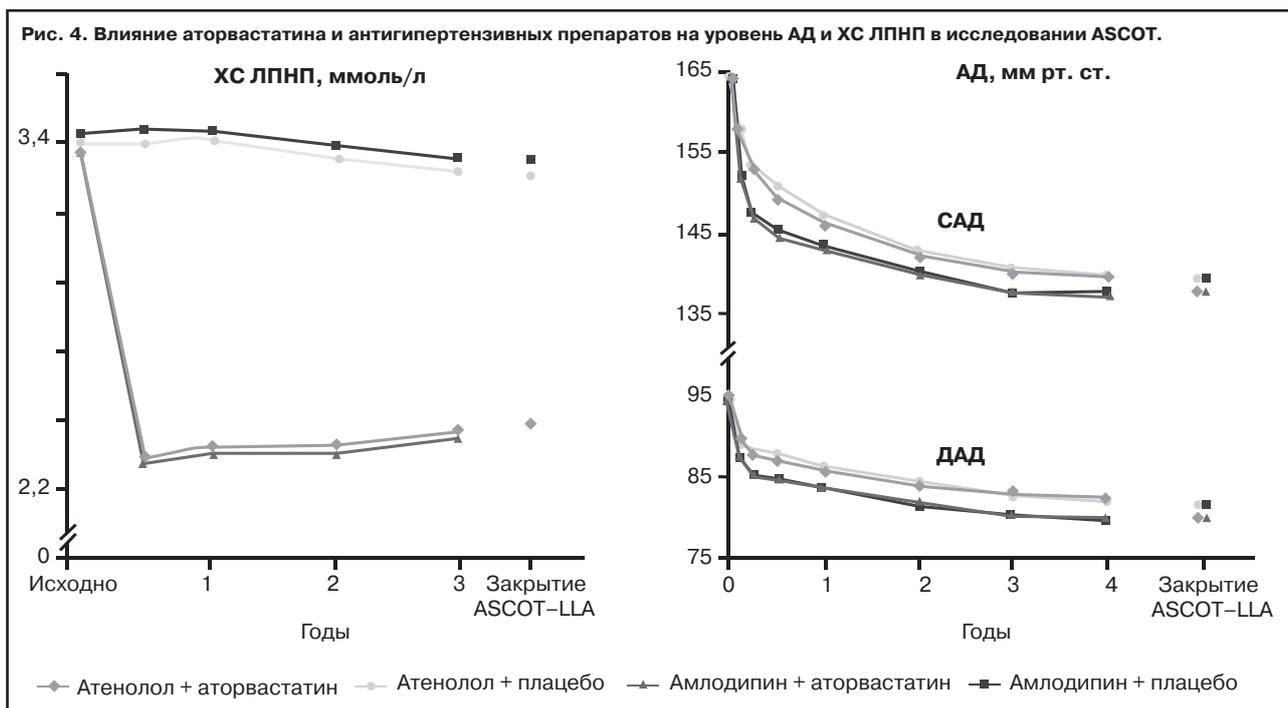
ИБС в двух группах больных составила 429 (5%) и 474 (5%); рис. 3.

Было обнаружено снижение риска развития нефатальных ИМ с исключением безболевого форм и смерти от ИБС на 13%, всех коронарных событий – также на 13%, всех коронарных событий и процедур – на 16%, общей смертности – на 11%, сердечно-сосудистой смертности – на 24% и на 23% – фатальных и нефатальных инсультов.

Итак, в распоряжении авторов анализа оказались данные 10 305 больных АГ, участвовавших в гипохлипидемической ветви исследования ASCOT–LLA [5], которые принимали аторвастатин (10 мг/сут) против плацебо, а также амлодипин + периндоприл против ателолола + бендрофлуметиазид (группа ASCOT–BPLA). Как уже указывалось ранее, к завершению 1-го года наблюдения уровни ОХ и ХС ЛПНП снизились на 1,3 и 1,2 ммоль/л соответственно,

а к концу исследования – на 1,0 и 1,0 ммоль/л соответственно. Существенных различий в динамике концентрации ОХ и ХС ЛПНП у больных АГ, находящихся на терапии комбинациями амлодипин + периндоприл и ателолол + бендрофлуметиазид, обнаружено не было (рис. 4).

Однако у первых имелась тенденция к небольшому повышению уровня ХС ЛПВП и на аторвастатине, и на плацебо, в то время как при лечении комбинацией ателолол + бендрофлуметиазид отмечалось некоторое снижение концентрации данного параметра. К завершению исследования ASCOT–LLA у больных АГ наступило примерно равное снижение АД (см. рис. 4), которое составило 138,3/80,4 мм рт. ст. (группа аторвастатина) и 138,4/80,4 мм рт. ст. (группа плацебо). В среднем различия по уровню АД между двумя режимами антигипертензивной терапии составили 2,9/2,0 мм рт. ст. в пользу лечения, основанного на амлодипине.



При объединении результатов двух режимов антигипертензивной терапии было установлено, что риск развития нефатальных ИМ и смерти от ИБС (первичная КТ) был достоверно ниже в группе аторвастатина, чем у больных АГ, принимавших плацебо. Однако в сравнении с плацебо аторвастатин оказал разное влияние на риск развития нефатальных ИМ и смерти от ИБС у больных, находящихся на лечении комбинациями амлодипин + периндоприл и ателолол + бендрофлуметиазид. Так, снижение риска развития первичной КТ в группе пациентов с АГ, принимавших амлодипин + периндоприл, составило 53% (!), а в группе ателолол + бендрофлуметиазид – только 16% (рис. 5).

Достоверность различий носила пограничный характер (гетерогенность $p < 0,025$). Подобные же различия были обнаружены и в отношении такой вторичной КТ, как все сердечно-сосудистые события и процедуры: для режима терапии, основанного на амлодипине, снижение риска составило 27%, а для лечения, основанного на ателололе, – всего 15% (рис. 6).

Снижение же риска возникновения фатальных и нефатальных инсультов на фоне лечения аторвастатином в двух сравниваемых режимах антигипертензивной терапии составило 31 и 24% для групп амлодипин + периндоприл и ателолол + бендрофлуметиазид соответственно.

Было продемонстрировано, что АД в аорте (центральное) отличается от АД на плечевой артерии, и именно оно определяет поражение органов-мишеней и развитие кардиоваскулярных осложнений. Исследование ASCOT-SAFE показало, что достигнутое в конце наблюдения центральное АД было на 4,7 мм рт. ст. ниже на фоне лечения комбинацией амлодипин + периндоприл, что могло ассоциироваться со снижением риска развития кардиоваскулярных осложнений.

Снижению вариабельности офисного АД на фоне терапии в последнее время придают большое значение. Так, в исследовании ASCOT повышенная вариабельность АД ассоциировалась с увеличением риска возникновения инсульта и коронарных событий. В исследовании ASCOT-variability было продемонстрировано, что на фоне лечения комбинацией амлодипин + периндоприл вариабельность систолического АД (САД) от визита к визиту была меньше на протяжении длительного периода по сравнению с лечением комбинацией β -АБ + диуретик. Иными словами, пациенты были лучше защищены от ситуационных эпизодов повышения АД (кризы, стрессовые ситуации, физические нагрузки, изменения погодных условий и др.).

В рамках исследования ASCOT-ABPM было также проведено дополнительное исследование с оценкой амбулаторного мониторинга АД у 1900 пациентов на протяжении 5,5 года с целью изучения эффективности терапии комбинацией амлодипин + периндоприл в сравнении с лечением β -АБ + диуретик. При лечении амлодипин + периндоприл ночное САД снижалось на 2,2 мм рт. ст. больше, чем при лечении β -АБ + диуретик. Такое различие между группами по уровням ночного АД ассоциировалось с более выраженным снижением риска развития коронарных событий (на 13%) и инсультов (на 23%) при лечении комбинацией амлодипин + периндоприл.

Еще одно крупное рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование – EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators), в котором изучалась способность периндоприла уменьшать смертность от ССЗ, частоту ИМ и остановку сердца в широкой популяции больных со стабильной ИБС, не имеющих СН или выраженной АГ [6].

Впервые изучалось лечебное воздействие ИАПФ на популяцию, состоящую исключительно из больных со стабильной ИБС без СН, независимо от возраста, наличия факторов сердечно-сосудистого риска и состояния функции ЛЖ. Исследовалась гипотеза, может ли присоединение 8 мг периндоприла в течение 4 лет к современной терапии стабильной ИБС уменьшить риск развития комби-

нированной КТ (первичная цель) – смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца с успешной проведенной сердечной реанимацией [7].

После вводного периода, когда все больные получали периндоприл 4 мг, а затем 8 мг 1 раз в день, 12 218 больных с ИБС, отвечающих критериям включения, были рандомизированы в две группы: получающих периндоприл 8 мг (6110 больных) и плацебо (6108 больных); рис. 7.

Средняя длительность наблюдения и лечения составила 4,2 года. Большинство больных получали самую современную терапию атеросклероза и ИБС. В ходе исследования периндоприл продемонстрировал хорошую переносимость: через 3 года 81% больных в группе ИАПФ и 84% больных в группе плацебо продолжали принимать предписанный препарат (побочные эффекты встречались редко). Лечение периндоприлом ассоциировалось со значительным снижением риска развития первичной КТ (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и остановка сердца с успешной реанимацией) на 20%.

Благоприятный эффект периндоприла на первичную цель наблюдался среди разных подгрупп больных. Исход улучшился во всех возрастных группах независимо от наличия или отсутствия АГ, сахарного диабета, перенесенного ранее ИМ. Выгода от лечения периндоприлом была у

больных на фоне β -АБ и липидснижающих средств, около 92% больных получали ацетилсалициловую кислоту.

По сравнению с группой плацебо лечение периндоприлом ассоциировалось с уменьшением всех вторичных КТ, из которых достоверно снизились такие, как первоначальная суммарная КТ (смерть от всех причин, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, остановка сердца с успешной реанимацией), на 14%. Значительно (на 39%) снизилась необходимость в госпитализации больных, принимающих периндоприл, в связи с развитием СН. По результатам ретроспективного анализа, препарат оказал выраженное профилактическое действие в отношении развития ИМ: риск достоверно уменьшился на 24%, общая смертность снизилась на 46%, смерть от ССЗ – на 41% (рис. 8).

Положительный результат исследования EUROPA имеет огромное значение для реальной клинической практики. Отличительной особенностью этого исследования было включение самой многочисленной группы больных со стабильной ИБС без признаков СН. Доказана возможность улучшения прогноза у больных с ИБС с относительно низким риском осложнений. Это дало клиницистам новую возможность с помощью периндоприла уменьшить частоту ССО и их неблагоприятных последствий при этом распространенном заболевании [4, 8].

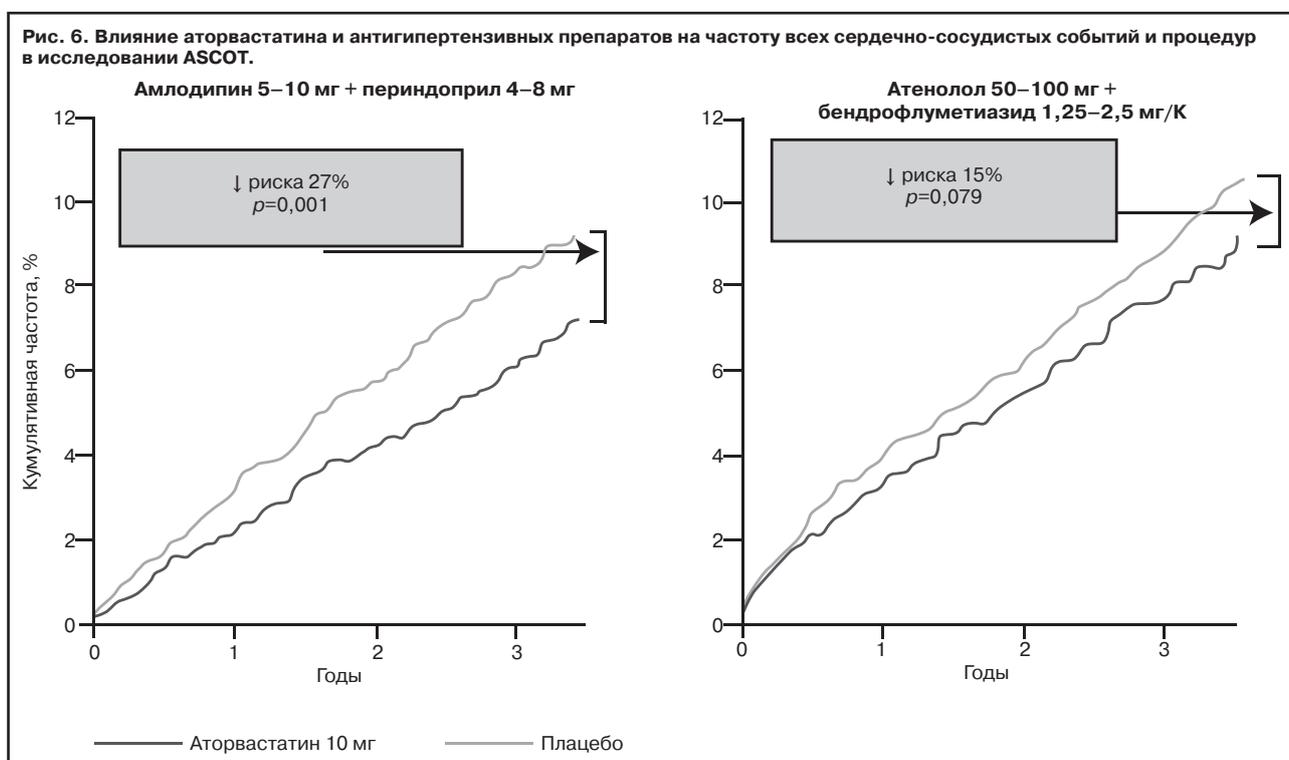
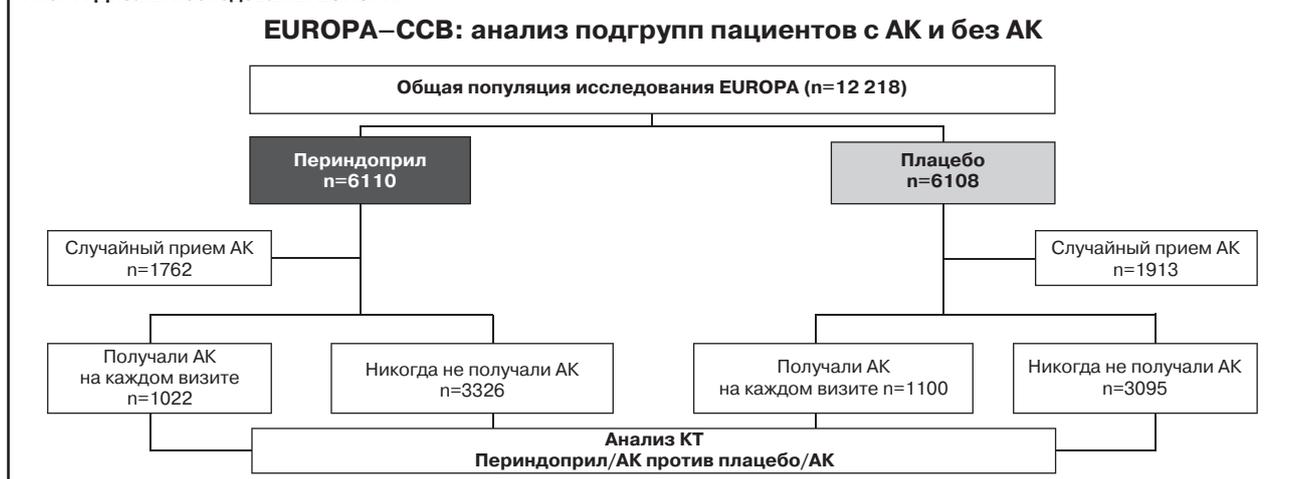


Рис. 7. Дизайн исследования EUROPA.



Данные исследования EUROPA существенно расширили круг больных, получающих реальные выгоды от лечения периндоприлом, за счет превентивного применения его при стабильной ИБС. Эта группа больных включает не только больных стабильной стенокардией, но и лиц после разных процедур реваскуляризации миокарда, а также после ранее перенесенного ИМ. Более того, лечение периндоприлом оказывается эффективным у данной категории больных независимо от наличия или отсутствия стенокардии и уровня АД, сопутствующего лечения и других заболеваний.

Следующим важным этапом в изучении влияния ИАПФ на течение заболеваний системы кровообращения стало исследование PROGRESS, в котором изучалась возможность предупреждения повторного мозгового инсульта с помощью периндоприла [9]. Предполагалось, что ФР возникновения повторного нарушения мозгового кровообращения, по-видимому, те же, что и для первичного инсульта. В частности, большое значение придавалось уровню АД, однако количественные параметры такой связи уточнить не удавалось. По результатам 4-летнего наблюдения больных без АГ и с АГ с анамнезом цереброваскулярных заболеваний (мозговой инсульт разной этиологии, транзиторная ишемическая атака) установлено, что в группе активного лечения (монотерапия периндоприлом или в комбинации с индапамидом) в сравнении с больными, получавшими плацебо, отмечено уменьшение случаев повторного инсульта на 28%, других ССО – на 26% (рис. 9, 10).

Было отмечено снижение на 38% случаев развития нефатального ИМ, на 34% снизилось число больных с деменцией, и на 25% ниже была частота случаев инвалидности (вторичные цели). Наибольшая эффективность была продемонстрирована в группе больных, получавших комбинацию периндоприла с индапамидом. Тем самым была доказана реальная польза от применения АД-снижающей терапии с помощью ИАПФ периндоприла в комбинации с индапамидом как у больных АГ, так и у лиц без таковой с цереброваскулярными заболеваниями.

По фиксированной комбинации Престариума А и АК амлодипина (Престанс, доступные дозы 5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг) было проведено два крупных исследования – STRONG и SYMBIO. В исследовании STRONG изучалось антигипертензивное действие фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных с неконтролируемой АГ и было выявлено значительное снижение АД [10]. Антигипертензивная эффективность Престанса оценивалась при участии 1250 пациентов с АГ средней или тяжелой степени на протяжении 8 нед. При этом нормализация АД была достигнута у 62% пациентов в этой подгруппе с тяжелым состоянием. В конце 8-недельного периода лечения было установлено достоверное снижение среднего АД на 41,9/23,2 мм рт. ст. Более того, у пациентов с АГ тяжелой степени (САД > 180 мм рт. ст.; n=161) снижение АД было даже более выраженным: на 63,2/29 мм рт. ст. При этом АД снижалось в ранние сроки от начала лечения и продолжало постепенно снижаться на протяжении следующих недель и месяцев терапии.

Представляет интерес отдельный анализ эффективности Престанса у больных с неэффективной ранее моно- и комбинированной терапией (субанализ исследования STRONG) [11]. Неконтролируемая АГ (на фоне моно- или комбинированной терапии) была у 855 пациентов. Среднее АД на исходном этапе составило 166/99 мм рт. ст. Все пациенты были переведены на Престанс и наблюдались в течение 2 мес. В общей популяции нормализация АД была достигнута у 80,5% пациентов.

В другом исследовании (SYMBIO) также были показаны благоприятные эффекты Престанса в разных дозах в различных клинических ситуациях [12, 13].

Еще одно 8-недельное исследование (PERSPECTIVA) было проведено с применением Би-Престанса украинскими учеными. В исследование включили 732 пациента в возрасте от 40 до 75 лет с эссенциальной АГ, которые

Рис. 8. Результаты ретроспективного анализа исследования EUROPA. Клиническая синергия режима лечения, включающего периндоприл и АК, проявляется в более выраженной пользе этой комбинации в снижении заболеваемости и смертности по сравнению с комбинацией плацебо и АК.

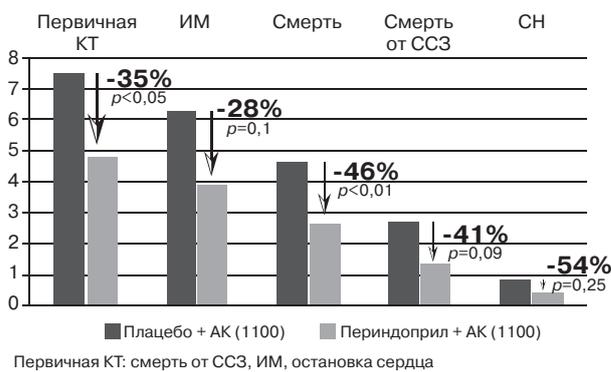


Рис. 9. Снижение риска развития повторного инсульта на 28%.

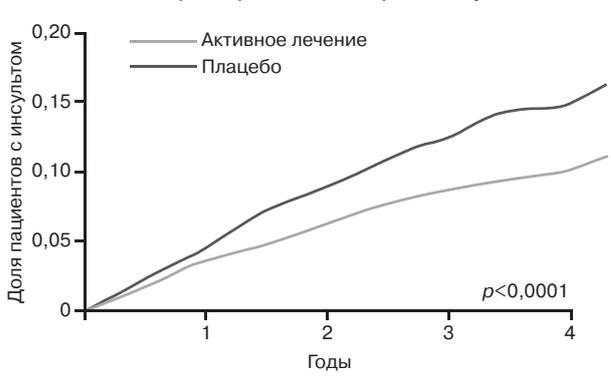
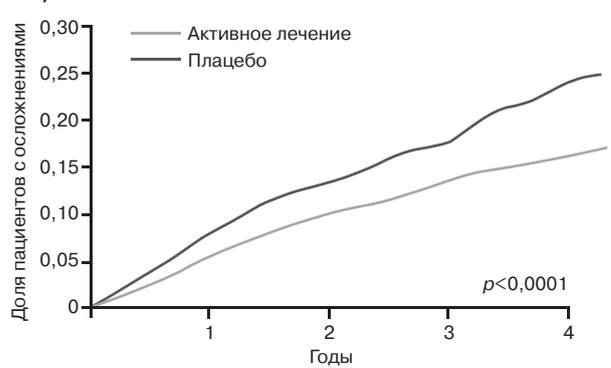


Рис. 10. Снижение частоты развития ССО (смерть, инсульт, ИМ) на 26%.



ранее не лечились (уровень АД 160/100–200/120 мм рт. ст.) или принимали неэффективную антигипертензивную монотерапию любым препаратом, кроме периндоприла (уровень АД 140/90–200/120 мм рт. ст.), или два антигипертензивных препарата (исключая периндоприл). Пациентам с неконтролируемой АГ назначали фиксированную комбинацию амлодипин/периндоприл в разных дозировках – 5/5, 10/5, 10/10 мг 1 раз в сутки.

Назначение фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин в разных дозировках на протяжении 2 мес приводило к достоверному снижению САД и диастолического АД (ДАД) в общей популяции в среднем на 38,8 и 20,5 мм рт. ст. соответственно, а у пациентов с тяжелой АГ – в среднем на 48,2 и 25,3 мм рт. ст.

Эффективность фиксированной комбинации периндоприл + амлодипин не зависела от терапии, которую пациент принимал раньше. У пациентов, находившихся на монотерапии и переведенных на лечение Би-Престариумом, было получено дополнительное снижение АД в среднем на 38/20 мм рт. ст.

Частота побочных явлений на фоне терапии Би-Престариумом была невысокой (6%), и ни у одного пациента терапия не отменялась, что, с одной стороны, объяснялось рандомизацией пациентов (в исследовании не включались те, кто имел непереносимость ИАПФ или амлодипина), с другой – нивелированием одним компонентом побочного эффекта другого компонента комбинации. Так, частота возникновения периферических отеков (побочный эффект, характерный для АК) составила всего 1%, что значительно меньше, чем при монотерапии амлодипином.

Эффективное снижение АД на фоне Би-Престариума и хорошая его переносимость обусловили достоверное повышение приверженности пациентов лечению: доля пациентов с высокой приверженностью увеличилась с 13,8 до 54,8%, в то время как доля больных, характеризующихся низкой приверженностью, уменьшилась с 64 до 6%. Во многом этому способствовал и удобный режим назначения препарата – 1 таблетка 1 раз в сутки [14].

Таким образом, можно сделать вывод, что фиксированная комбинация периндоприл + амлодипин продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность при назначении широкому кругу пациентов с АГ в реальной клинической практике [15].

Одна из основных проблем лечения больных АГ – отсутствие должного контроля за уровнем АД. Решение этой проблемы связано не только с поиском оптимального для данного больного антигипертензивного препарата, но и с назначением комбинации препаратов. Комбинации препаратов всегда имеют преимущества по сравнению с монотерапией в снижении АД. Назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов позволяет решить все эти проблемы, и поэтому их применение рекомендуется авторитетными экспертами в плане оптимизации лечения АГ. Очевидно, что сегодня Престанс можно смело назвать одной из наиболее рациональных фиксированных комбинаций, так как:

- ее компоненты воздействуют на разные звенья патогенеза АГ;
- эффективность в контроле АД и снижении частоты ССО доказана в многоцентровых исследованиях;
- существует в оптимальных разных дозировках, что позволяет индивидуализировать лечение пациента;
- длительное применение не приводит к долгосрочным побочным явлениям, таким, например, как развитие сахарного диабета или нарушение липидного спектра, которые возникают чаще на фоне лечения комбинацией β-АБ + диуретик.

Для клинической практики важно, что назначение Престанса безопасно и может осуществляться врачами как первичного, так и вторичного звена лечения больных АГ. При этом обеспечивается высокая приверженность пациентов лечению. Таким образом, более широкое назначение фиксированной комбинации Престанса сегодня может позволить улучшить ситуацию с контролем АД в России.

Литература

1. Sever PS, Dablot B, Poulter NR et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens* 2001; 6: 1139–47.
2. Dablot B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT–BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
3. Poulter NP, Sever PS. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*. Caric Print Limited 2005; 108.
4. 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.
5. Sever PS, Dablot B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT–LLA): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
6. EUROPEAN trial. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
7. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
8. The CAFE 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.
9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
10. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
11. Poulter NR, Sever PS, Dablot B, Wedel H. ASCOT sub-studies. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Latest perspectives on this landmark trial*. 3d ed. Sberborne Gibbs 2011: 35–45.
12. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al on behalf of the ASCOT/BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of β-blockers and calcium channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 469–80.
13. Hatala R, Bachanov K, Sidio R. SYMBIO: results of a longitudinal study of optimized blood pressure lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine. Abstracts of 20th European hypertension society meeting, Oslo, 2010.
14. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixed dose combinations improve medication compliance: a metaanalysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–9.
15. Drambyan M, Fljyan N, Makaryan Yu, TerMargaryan A. The influence of Prestans 10/5 (prestarium + amlodipine) on arterial hypertension and heart rate variability in elderly patients with isolated systolic hypertension. Abstracts of 20th European hypertension society, Oslo, 2010.
16. Dolan EA, Stanton AVB, Parker KH et al on behalf of the ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – ASCOT substudy. *J Hypertens* 2009; 27: 876–85.

— * —

Плейотропные свойства дигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов

Г.С.Аникин

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России; ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ

Резюме

Современную медицину трудно представить без надежных и безопасных лекарственных средств. Зачастую нежелательные лекарственные реакции являются поводом для отмены средства, которое в целом эффективно. Так, у дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов основными нежелательными лекарственными реакциями, служащими поводом для отмены данных препаратов, являются отеки голеней и тахикардия. Лерканидипин – относительно новый представитель данного класса, это высоколипофильное соединение, которое долго ингибирует кальциевые каналы L-типа благодаря сохранению высокой внутримембранной концентрации. В обзоре представлены данные об эффективности и безопасности лерканидипина, а также о его плейотропных свойствах.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, нежелательные лекарственные реакции, лерканидипин.

Pleiotropic features of dihydropyridine calcium channel antagonists

G.S.Anikin

Summary

It is hard to imagine modern medicine without safe drugs (D). Often, adverse drug reactions (ADR) are the reason for drug withdrawal, which is quite effective as a whole. The main dihydropyridine calcium channel antagonists (DCCA) ADR are the edema of sbin and tachycardia, causing this drug withdrawal. Lercanidipine is a quite new member of this class; it is a highly lipophilic compound, which blocking the influx of calcium ions through L-type calcium channels, by maintaining the high intramembrane concentration. This review provides the data on the efficacy and safety of lercanidipine and its pleiotropic features.

Key words: arterial hypertension, dihydropyridine calcium channel antagonists, adverse drug reactions, lercanidipine.

Сведения об авторе

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

В настоящее время основной задачей врача при лечении артериальной гипертензии (АГ) стало не только снижение цифр артериального давления (АД) до целевых значений, но и влияние на факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Врачи стремятся использовать минимум препаратов для prolongации жизни больных и улучшения ее качества. При этом важно применять лекарственные средства (ЛС) с низкой частотой развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Среди препаратов, обладающих помимо гипотензивного широким спектром благоприятных эффектов, выделяются дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (ДБМКК).

Начиная с 1960-х годов, ДБМКК широко применяются в лечении АГ и ишемической болезни сердца. Если вспомнить развитие ДБМКК, можно заметить, что вначале появились быстро- и короткодействующие ДБМКК (нифедипин), однако быстрое и высокое нарастание концентрации нифедипина наряду с его коротким периодом полувыведения ($T_{1/2}$) и необходимостью дозирования при длительном лечении АГ 3–4 раза в сутки осложнялось большим количеством НЛР и низкой приверженностью пациентов лечению. Поэтому были разработаны формы нифедипина с замедленным высвобождением, что позволяло снизить частоту дозирования до 1–2 раз в сутки. Однако одним важным недостатком такой формы оставался быстрый внутренний метаболизм нифедипина, что у ряда пациентов приводило к снижению его концентрации до субтерапевтических доз и ослаблению его терапевтического эффекта [1]. Этому недостатку были лишены ДБМКК с длительным $T_{1/2}$ (например, фелодипин, амлодипин), что позволяло их также дозировать 1 раз в сутки. Сравнительно с недавнего времени в арсенале врача имеется новый тип ДБМКК III поколения, характеризующийся длительным ингибированием рецепторов (лерканидипин). Впервые он зарегистрирован в 1997 г. в Нидерландах и в настоящее время доступен в большинстве стран Европы, Азии, Австралии, Южной Америки [2].

По сравнению с другими ДБМКК лерканидипин не обладает длительным $T_{1/2}$ – он составляет 8–10 ч (для сравнения, у амлодипина – 35–50 ч), однако, несмотря на это, эффект лерканидипина сохраняется в течение суток. Это связано с высокой липофильностью молекулы, что позволяет ей, накапливаясь внутри клеточных мембран, длительно связываться с рецепторами и сохранять высокий примембранный уровень, оказывая ингибирующее влияние на кальциевые каналы L-типа [3]. В связи с этим лерканидипин обладает высокой селективностью к сосудам и реже вызывает рефлекторную тахикардию по сравнению с амлодипином, фелодипином, лацидипином и нитрендипином.

В настоящее время на животных моделях исследуются противовоспалительные свойства лерканидипина, которые сопоставимы с противовоспалительным эффектом диклофенака [4].

Лерканидипин зарегистрирован для лечения умеренной и мягкой АГ как в монотерапии, так и при комбинированном лечении.

Крупным исследованием, доказавшим эффективность и безопасность лерканидипина, было исследование ELYPSE [5]. В него были включены 9059 пациентов с I и 2-й степенью АГ, ранее получавших ДБМКК и в ходе исследования переведенных на лерканидипин в дозе 10 мг 1 раз в сутки. В начале исследования систолическое АД (САД) составило $160,1 \pm 10,2$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – $95,6 \pm 6,6$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений – $77,3 \pm 9,3$ уд/мин. Срок наблюдения составил 3 мес. Рассматривалась также подгруппа пациентов, у которых ранее зафиксировано развитие НЛР на прием других ЛС. В ходе лечения статистически значимое снижение АД достигалось через 1 мес терапии с дополнительным небольшим снижением в течение оставшихся 2 мес (САД $141,4 \pm 11,3$ мм рт. ст., ДАД $83,1 \pm 6,9$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений $75,2 \pm 8,2$ уд/мин). По завершении исследования у 64% пациентов отмечалась нормализация ДАД (менее 90 мм рт. ст.), а у 32% АД составляло менее 140/90 мм рт. ст. В подгруппе больных сахарным диабетом (1269 пациентов) целевых цифр (менее 130/85 мм рт. ст.) достигли лишь 16,4%. Также оценивалось и разви-

тие НЛР. В целом НЛР наблюдались у 6,5% пациентов. Чаще всего встречались головная боль – 2,9%, отек лодыжек – 1,2%, гипертермия – 1,1% и сердцебиение – 0,6%. В ходе исследования препарат был отменен менее чем у 1% пациентов.

По сравнению с препаратами других групп для лечения АГ лерканидипин также показал равную эффективность в снижении АД и сравним по частоте развития НЛР. Так, I.James и соавт. сравнивали эффективность монотерапии лерканидипином и лозартаном у пациентов с мягкой и умеренной АГ [6]. Всего в исследовании участвовали 465 пациентов, у которых ДАД в положении лежа было 95–115 мм рт. ст.: 234 получали лерканидипин в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки и 231 – лозартан в начальной дозе 50 мг/сут. При неэффективности терапии возможно было титровать препараты до удвоенной дозы через 8 нед после начала исследования. Длилось исследование около 16 нед. По окончании исследования 71% пациентов, получающих лерканидипин, достигли нормальных значений ДАД. В группе лозартана нормальных значений ДАД достигли 65% пациентов. Причем у тех пациентов, которым титровали дозы ЛС, ответ был больше в группе лерканидипина. И то и другое ЛС хорошо переносилось и имело низкую частоту НЛР.

Эффективность лерканидипина по сравнению с ателололом также оказалась сопоставимой [7]. В 16-недельное исследование включали пациентов с мягкой и умеренной гипертензией. Всего в исследовании участвовали 217 пациентов, которых рандомизировали на 2 группы: основная (107 человек) получала лерканидипин в дозе 10 мг/сут, контрольная (110 человек) – ателолол в дозе 50 мг 1 раз в сутки. После 4 нед при отсутствии эффекта допускалось удвоение начальных доз, а через 8 нед при отсутствии эффекта допускалось комбинированное применение двух ЛС. В ходе исследования статистически значимое снижение АД наблюдалось в двух группах ($p < 0,01$). Нормальных значений АД достигли 65% пациентов в основной группе и 75% – в контрольной. По завершении исследования, учитывая удвоение доз ЛС, нормотензивными оказались 82,2% в основной группе и 85,7% в контрольной, что не является достоверным различием и позволяет признать лерканидипин и ателолол равноэффективными. Так же статистически значимо не различались они и по частоте НЛР.

Проводились исследования, сравнивающие лерканидипин и с другими ДБМКК. Так, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании ELLE (the ELderly and LErcanidipine study) с участием 324 пожилых (старше 65 лет) пациентов с умеренной и мягкой АГ сравнивалась эффективность монотерапии лерканидипином в дозе 5 мг/сут, лацидипином 2 мг/сут и пролонгированной формы нифедипина 30 мг/сут в течение 24 нед [8]. Если в течение 2 нед АД не снижалось, дозу препарата удваивали. За период исследования из него выбыли 32 пациента. По окончании исследования во всех группах отмечалось статистически значимое снижение САД и ДАД (САД: 26,8±13,1 мм рт. ст. – в группе лерканидипина, 25,8±15,0 мм рт. ст. – в группе лацидипина и 28,6±11,2 мм рт. ст. – в группе нифедипина; ДАД: 18,3±7,6, 16,6±8,1 и 17,7±6,3 мм рт. ст. соответственно). По прошествии 24 нед число пациентов, у которых отмечалась нормализация цифр АД, была наибольшей в группе лерканидипина и нифедипина по сравнению с группой лацидипина ($p < 0,001$).

В ходе исследования большое внимание уделялось безопасности проводимой терапии. Так, оценивалась частота развития НЛР. При сравнении групп оказалось, что частота НЛР в группе лерканидипина по сравнению с группами лацидипина и нифедипина была наименьшей (19,4, 27,1 и 28,4% соответственно). В группе лерканидипина реже наблюдались отеки, а также не было зафиксировано случаев гипертермии. Основные НЛР представлены на рисунке.

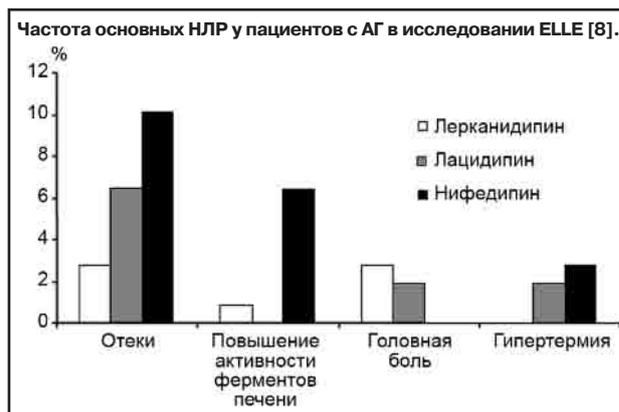
Вывод: лерканидипин – эффективный препарат для лечения АГ у пожилых, обладающий хорошим профилем безопасности.

Данное исследование показало, что лерканидипин реже других ДБМКК вызывает отеки – НЛР, появление которой зачастую приводит к отмене препарата лечащим врачом. В связи с этим в другом исследовании прицельно изучалось преимущество лерканидипина в фокусе развития отеков голени. Так, R.Pedrinelli и соавт. в слепом перекрестном исследовании показали, что при приеме лерканидипина реже развиваются отеки по сравнению с амлодипином [9]. Сходные данные получил и R.Fogari и соавт. при сравнении лерканидипина с пролонгированной формой нифедипина [10].

В 2009 г. опубликован подробный метаанализ, посвященный безопасности применения лерканидипина [11]. По результатам 8 рандомизированных клинических исследований, включавших 2034 пациента с умеренной АГ, лерканидипин не уступал по эффективности другим ДБМКК. Одновременно с этим отмечался минимальный риск развития отека лодыжек при приеме лерканидипина по сравнению с амлодипином, фелодипином и нифедипином, а также не уступал лацидипину и манидипину по риску развития данной НЛР.

Показана безопасность лерканидипина при хронической почечной недостаточности (ХПН) N.Robles и соавт. в исследовании ZAFRA с участием 203 пациентов, страдающих ХПН (клиренс креатинина – $\text{КК} > 1,4$ мг/дл для мужчин и более 1,2 мг/дл для женщин или $\text{КК} < 70$ мл/мин) [12]. Все пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), однако АД было выше целевых значений (130/85 мм рт. ст.). К терапии добавляли лерканидипин в дозе 10 мг 1 раз в сутки. По истечении срока наблюдения (6 мес) исследование завершили 175 пациентов (большая часть больных выбыли из-за плохой приверженности терапии и сохраняющихся высоких цифр АД и всего один – из-за НЛР). Среди пациентов, завершивших исследование, отмечалось снижение АД в среднем на 29,8/14,5 мм рт. ст. (18/15,1% соответственно), при этом целевых значений АД достигли 42,3 и 41,5%, понадобилось назначение 3-го ЛС. Через 6 мес КК статистически значимо увеличился и составил 45,8±18,0 мл/мин (в начале исследования КК составлял 41,8±16,0 мл/мин; $p = 0,019$). Также отмечалось статистически значимое снижение уровня холестерина (221±47 мг/дл vs 211±35 мг/дл; $p = 0,001$) и триглицеридов (140±51 мг/дл vs 134±45 мг/дл; $p = 0,018$). Данное исследование подтвердило безопасность применения лерканидипина у пациентов с ХПН, а также, что интересно, вызвало снижение уровня холестерина и триглицеридов.

Благоприятное сочетание лерканидипина и ИАПФ или БРА оценивалось в другом исследовании, проведенном также под руководством доктора N.Robles в 2009 г. с участием 68 пациентов с протеинурией более 500 мг/сут [13]. Пациенты уже находились на терапии



ИАПФ или БРА, а лерканидипин назначался дополнительно. Как и в предыдущем исследовании, на монотерапии указанными ранее препаратами не удавалось достичь целевых значений, и лерканидипин назначался дополнительно в дозе 10 мг/сут. Оценивались его эффективность и безопасность у данных пациентов. Через 6 мес было показано, что, кроме статистически значимого снижения АД ($152 \pm 15/86 \pm 11$ мм рт. ст. vs $135 \pm 12/77 \pm 10$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), происходило и снижение уровня холестерина (210 ± 48 vs 192 ± 34 мг/дл; $p < 0,001$) и триглицеридов (151 ± 77 vs 134 ± 72 мг/дл; $p = 0,022$). Кроме того, снизился уровень протеинурии ($1,63 \pm 1,39$ vs $1,09 \pm 1,26$; $p < 0,001$). В этом исследовании также подтвердились плейотропные свойства лерканидипина.

Подводя итог, можно заключить, что лерканидипин представляет собой высоколипофильный селективный блокатор кальциевых каналов L-типа, гипотензивный эффект которого заключается в периферической вазодилатации. Липофильность определяет его высокую тропность к мембранам гладкомышечных клеток и длительную блокаду кальциевых каналов за счет длительного сохранения внутримембранной концентрации препарата. Эти свойства определяют сравнительно мягкое и медленное начало эффекта и снижают риск развития рефлекторной тахикардии, отеков голеней и других НЛР, характерных для ДБМКК. У лерканидипина отмечается дозозависимый антипролиферативный и антиоксидантный эффект, что в итоге определяет его антиатерогенные свойства. Выявленные ренопротективные свойства лерканидипина (уменьшение протеинурии и увеличение КК) позволяют назначать его пациентам с ХПН. В целом препарат хорошо переносится и в настоящее время показан пациентам с умеренной и мягкой гипертензией. Возможно, дальнейшие исследования откроют перед нами новые горизонты его применения.

Литература

1. Grundy JS, Foster RT. The nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). Evaluation of pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacological properties. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30 (1): 28–51.
2. Epstein M. Lercanidipine: a novel dihydropyridine calcium channel blocker. *Heart Disease* 2001; 3: 398–407.
3. Herbette LG, Vecchiarelli M, Sartani A et al. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. *Blood Press* 1998; Suppl. 2: 10–7.
4. Vasigar P, Batmanabane M. Anti-inflammatory activity of calcium channel blocker lercanidipine hydrochloride. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4 (4): 238–42.
5. Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Press* 2002; 11: 95–100.
6. James IG, Jones A, Davies P. A randomised, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipine tablets and losartan tablets in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 605–1.
7. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison to and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S26–30.
8. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 37: 203–12.
9. Pedrinelli R, Dell’Omo G, Nuti M et al. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 1969–73.
10. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomised, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2000; 61: 850–62.
11. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther* 2009; 31 (8): 1652–63.
12. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1): 73–80.
13. Robles NR, Romero B et al. Treatment of Proteinuria with Lercanidipine Associated with Renin-Angiotensin Axis-Blocking Drugs. *Ren Fail* 2010; 32 (2): 192–7.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хеми/АМенарини»

Небиволол при лечении больных артериальной гипертензией

О.М. Михеева, И.А. Комиссаренко

ГБУЗ Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

β-Адреноблокаторы (β-АБ) входят в группу препаратов первого ряда для лечения больных артериальной гипертензией (АГ). В патогенезе АГ одной из ведущих причин, приводящих к повышению артериального давления (АД), является эндотелиальная дисфункция. Коррекция эндотелиальной дисфункции является стратегической задачей в терапии АГ. Невиволол – кардиоселективный β-АБ III поколения с вазодилатирующими свойствами, который, кроме β-адреноблокадирующего действия, способен увеличить эндогенную продукцию оксида азота (NO) в эндотелии вследствие уменьшения его окислительной деградации. Благодаря этим свойствам небиволол обеспечивает положительные гемодинамические эффекты при АГ, вызывая снижение общего периферического сопротивления и АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, β-адреноблокаторы, эндотелиальная дисфункция, небиволол.

Nebivolol for treatment patients with arterial hypertension

O.M. Mikheeva, I.A. Komisarenko

Summary

Beta-adrenergic blocking agent is included in the group of primary agents for treatment of patients with AH. In the pathogenesis of AH, one of the main causes leading to raising the blood pressure is endothelial dysfunction. Correction of endothelial dysfunction is AH treatment strategic aim. Nebivolol is a cardioselective third-generation vasodilating β-adrenergic blocking agent, which is in addition to β-adrenergic blocking effect, can also increase endogenous production of NO in the endothelial cells due to the decreasing of oxidative degradation. As a result, nebivolol provides positive hemodynamic effects on patients with AH, decreasing peripheral resistance and blood pressure.

Key words: arterial hypertension, β-adrenergic blocking agent, endothelial dysfunction, nebivolol.

Сведения об авторах

Михеева Ольга Михайловна – проф., зав. отд-нием диагностики, реабилитации и апитературии ГБУЗ МКНЦ Департамента здравоохранения г. Москвы

Комиссаренко Ирина Арсеньевна – проф., вед. науч. сотр. отд-ния диагностики, реабилитации и апитературии ГБУЗ МКНЦ Департамента здравоохранения г. Москвы

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является самой распространенной сердечно-сосудистой патологией и встречается у 20% взрослого населения [1].

Примерно 35–45% случаев смертности от сердечно-сосудистых заболеваний связаны с АГ [2].

Для лечения АГ используются 5 основных групп антигипертензивных препаратов: β-адреноблокаторы (β-АБ), тиазидные диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы AT₁-рецепторов [3–6].

β-АБ входят в основную группу препаратов первого ряда, которые должны использоваться при лечении больных АГ [7–9].

Доказательная медицина располагает достаточным объемом данных, свидетельствующих о способности β-АБ улучшать прогноз жизни больных АГ, предотвращая сердечно-сосудистые осложнения.

Анализ результатов исследований MRC и IPPPSH показал, что, хотя β-АБ вызывают такое же снижение АД, как и диуретики, сердечно-сосудистая смертность и сумма фатальных и нефатальных коронарных событий при лечении больных АГ β-АБ ниже, чем при терапии диуретиками.

В исследовании HAPPHY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Trial) было показано, что длительное лечение больных с высоким диастолическим артериальным давлением – АД (100–130 мм рт. ст.) β-АБ в течение 45 мес снижало смертность, частоту коронарных событий и инсульта.

В исследовании STOP, в котором β-АБ и диуретики сравнивались с плацебо, было показано снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 40%.

Исследование STOP-Hypertension-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2) показало, что у больных β-АБ и диуретики по влиянию на смертность и вероятность возникновения осложнений АГ не уступали антагонистам кальция и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента.

Эндотелиальная дисфункция

В патогенезе АГ одной из ведущих причин, приводящих к повышению АД, является эндотелиальная дисфункция.

Эндотелий сосудов регулирует местные процессы воспаления, гемостаза, тромболизиса и тонуса.

Одним из факторов, который вырабатывается в эндотелии и принимает участие в регуляции АД, является оксид азота – NO, наиболее мощный из всех известных эндогенных вазодилаторов. Причем сосуды малого диаметра синтезируют больше NO, чем сосуды большего диаметра, и за счет этого NO регулирует АД, периферическое сопротивление и перераспределение кровотока.

NO синтезируется из аминокислоты L-аргинина под влиянием NO-синтазы (NOS). Идентифицированы три изоформы последней: нейрональная, эндотелиальная (eNOS) и индуцибельная.

eNOS является мембраносвязанным ферментом, обязательное условие активации которого – увеличение концентрации свободного Ca²⁺ в цитозоле. Именно поэтому eNOS продуцирует ограниченное количество локально действующего NO, необходимое для поддержания нормального вазодилаторного тонуса.

Физиологическими факторами активации eNOS являются:

- «напряжение сдвига», под которым понимается скользящее прижимающее механическое воздействие потока крови на поверхность эндотелия;
- воздействие эндогенных субстанций, действующих через специфические рецепторы в эндотелиоцитах (катехоламинов, брадикинина, гистамина, серотонина, тромбина).

При развитии АГ в начальных стадиях имеет место гиперпродукция NO, что является компенсаторным фактором, поскольку до некоторой степени ограничивает повышение АД.

В дальнейшем гиперпродукция NO начинает оказывать угнетающее действие на активность eNOS по механизму отрицательной обратной связи, т.е. фермент ингибируется собственным продуктом NO.

Это приводит к дефициту NO вследствие дисфункции эндотелия, что усугубляет дальнейший рост АД, а гипертензия вызывает дополнительную дисфункцию эндотелия – и образуется порочный круг.

Таким образом, коррекция эндотелиальной дисфункции является стратегической задачей в терапии АГ.

Механизм действия β-АБ

β-АБ блокируют β-адренорецепторы, которые расположены в сердце и островковой части поджелудочной железы, β₂-адренорецепторы – в стенках артерий, легких, бронхах, мочевом пузыре и матке.

При стимуляции β₁-адренорецепторов учащается синусовый ритм, улучшается внутрисердечная проводимость, повышается возбудимость миокарда, усиливается сократимость сердечной мышцы (положительные хронотропный, батмо-, инотропный эффекты).

Стимуляция β₂-адренорецепторов расслабляет гладкие мышцы бронхов и сосудов.

β-АБ являются ингибиторами связывания норадреналина с β-рецепторами. Норадреналин играет главную роль в формировании АГ.

β-АБ устраняют токсические эффекты, характерные для катехоламинов: перенасыщение цитозоля кальцием, стимулирующее влияние на клеточный рост и апоптоз кардиомиоцитов, прогрессирование фиброза миокарда и гипертрофии миокарда левого желудочка, повышенный автоматизм миоцитов и фибриллярное действие, гипокальциемию и проаритмическое действие, повышенное потребление кислорода миокардом, гиперрениемию, тахикардию.

Антигипертензивное действие β-АБ проявляется за счет снижения сердечного выброса, блокады пресинаптических β-адренорецепторов, способствующих выделению норадреналина из симпатических нервных окончаний, перестройки барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса.

Классификация β-АБ

β-АБ в зависимости от способности блокировать только β₁- или β₁- и β₂-адренорецепторы подразделяются на селективные и неселективные.

Пропранолол – неселективный β-АБ, когда соотношение влияния на β₁- и β₂-адренорецепторы равно 1. Для метопролола это соотношение составляет 6, для бисопролола – 12. Наибольшей степенью селективности из β-АБ обладают бисопролол и небиволол.

Из-за наличия селективности при лечении больных АГ β-АБ с меньшей вероятностью возникают бронхоспастические явления, поскольку β₂-адренорецепторы расположены в легких, а блокада этих рецепторов вызывает усиление тонуса бронхов.

Мобилизация глюкозы из печени в ответ на гипогликемию опосредуется β₂-адренорецепторами. Именно поэтому гипогликемические реакции на инсулин или пероральные антидиабетические средства у пациентов с сахарным диабетом при лечении β₁-селективными блокаторами встречаются реже, чем при терапии неселективными препаратами.

β-АБ, применяемые для длительной терапии АГ, разделяются на группы в зависимости от наличия или отсутствия вазодилатирующих свойств и β₁-адреноселективности:

1. Без вазодилатирующих свойств:
 - а) неселективные (пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, тимолол);
 - б) селективные (атенолол, бетаксол, бисопролол, метопролол);
2. С вазодилатирующими свойствами:
 - а) неселективные (карведилол, лабетолол, пиндолол, буциндолол);
 - б) селективные (небиволол, целипролол).

Между β -АБ существуют фармакокинетические различия по их растворимости в жирах или воде [10–14].

Клипофильные β -АБ относятся алпренолол, бетаксолол, пропранолол, карведилол, окспренолол, тимолол, небиволол и метопролол [15–18]. В печени они подвергаются метаболизму путем гидроксирования и конъюгирования, превращаясь в метаболиты, которые экскретируются почками после превращения в водорастворимые вещества.

Гидрофильные препараты (атенолол, целипролол, надолол, соталол), напротив, выводятся почками в неизменном виде.

Амфифильные β -АБ (бисопролол) растворяются в жирах и воде, поэтому незначительно проникают через гематоэнцефалический барьер и имеют два равноценных пути элиминации [19–21].

Сбалансированный клиренс обуславливает высокий профиль безопасности применения у больных АГ с сопутствующими нарушениями функции печени и почек и низкую вероятность взаимодействия амфифильных β -АБ с другими лекарственными препаратами (циметидином, барбитуратами, рифампицином).

Фармакологическое действие небиволола

Небиволол – кардиоселективный β_1 -АБ III поколения с вазодилатирующими свойствами.

Активное вещество представляет рацемат, состоящий из двух энантиомеров: D-небиволола и L-небиволола.

D-небиволол избирательно блокирует β_1 -адренорецепторы (сродство к β_1 -адренорецепторам в 293 раз выше, чем к β_2 -адренорецепторам).

L-небиволол является вазодилататором, модулирующим синтез эндотелиального релаксирующего фактора NO эндотелием сосудов.

Понижение АД при применении небиволола также обусловлено уменьшением сердечного выброса, общего периферического сопротивления сосудов, торможением образования ренина, частичной потерей чувствительности барорецепторов.

Селективность небиволола превышает таковую у пропранолола в 586 раз. Это приводит к тому, что небиволол практически не влияет на реактивность дыхательных путей (не провоцирует бронхоспазм) и чувствительность к инсулину (не повышает уровень глюкозы и липидов в плазме крови и не увеличивает риск развития сахарного диабета и атеросклероза), вызывает менее выраженный отрицательный инотропный эффект (меньше снижает силу сердечных сокращений, поскольку этот эффект в некоторой степени зависит и от β_2 -адренорецепторов).

Селективность небиволола начинает снижаться при применении доз, превышающих 10 мг в день, а также у лиц с нарушенным метаболизмом данного препарата, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови.

В 65 исследованиях, включавших 2874 пациента, небиволол в качестве монотерапии оказался эффективен в 70% случаев.

Его эффективность в разных дозах (от 0,5 до 30 мг/сут) при АГ оценена в ряде исследований, включавших более 1 тыс. пациентов. Показано дозозависимое действие препарата (L.VanNueten и соавт., 1994), оптимальное антигипертензивное действие наблюдалось при использовании небиволола в дозе 5 мг/сут, при увеличении дозы до 10 мг/сут значительного повышения эффекта не отмечалось.

После приема первой дозы антигипертензивное действие наблюдается в период от 2 до 8 ч, при этом постуральной гипертензии не отмечено.

Полный эффект развивается у большинства больных через 2 нед. При длительном (в течение 3 лет) наблюдении ослабления антигипертензивного действия небиволола отмечено не было.

Фармакокинетика небиволола

При приеме внутрь небиволол быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Пища не влияет на всасывание препарата.

Биодоступность перорально введенного небиволола составляет в среднем 12% у пациентов с «быстрым» метаболизмом (эффект «первого прохождения») и бывает почти полной у пациентов с «медленным» метаболизмом. В плазме крови оба энантиомера преимущественно связаны с альбумином. Связывание в белками плазмы крови составляет для D-небиволола – 98,1%, для L-небиволола – 97,9%.

Препарат метаболизируется путем алициклического и ароматического гидроксирования; 38% принятого препарата выводятся почками (в неактивной метаболитической форме), 48% – кишечником.

Период полувыведения у пациентов с «быстрым» метаболизмом: гидроксиметаболитов – 24 ч, энантиомеров небиволола – 10 ч. У пациентов с «медленным» метаболизмом: гидроксиметаболитов – 48 ч, энантиомеров небиволола – 30–50 ч.

Антигипертензивный эффект развивается через 1–2 нед регулярного приема препарата, а в ряде случаев – через 4 нед.

Применение

Взрослым для приема внутрь поддерживающая доза составляет 2,5–5 мг/сут 1 раз утром. При необходимости суточную дозу увеличивают до 10 мг/сут.

Небиволол имеет ряд особенностей антигипертензивного действия:

- высокая эффективность при монотерапии у больных с мягкой и умеренной АГ;
- физиологическое и плавное снижение АД;
- индекс соотношения «пиковый/остаточный эффект» составляет 90%, что является оптимальным для антигипертензивных препаратов, свидетельствуя об отсутствии снижения эффективности препарата через сутки после приема;
- отсутствует синдром «отмены» при внезапном прекращении лечения: уровень АД и частоты сердечных сокращений медленно возвращаются к исходным значениям;
- при длительном применении к препарату не развивается толерантность;
- эффективность не зависит от возраста и пола;
- удобство титрования дозы;
- прием пищи не влияет на антигипертензивную эффективность.

Таким образом, небиволол обладает пятью клинически значимыми свойствами, которые выделяют его среди доступных в настоящее время β -АБ:

- сверхвысокая β_1 -селективность;
- сосудорасширяющее действие;
- высокая липофильность;
- отсутствие внутренней симпатомиметической активности;
- стимулирующий эффект в отношении β_3 -адренорецепторов, что обеспечивает позитивное влияние препарата на показатели углеводного и липидного обменов.

Ни один другой β -АБ не обладает всеми этими свойствами в совокупности.

Заключение

Суперселективный β_1 -АБ небиволол, который, кроме β -адреноблокирующего действия, способен увеличить эндогенную продукцию NO в эндотелии вследствие уменьшения его окислительной дегградации.

Благодаря своим свойствам он обеспечивает положительные гемодинамические эффекты при АГ, вызывая снижение общего периферического сопротивления и АД [22, 23].

Литература

1. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Фофанова Т.В. Повышение приверженности к терапии: «дело техники»? Сердечная недостаточность. 2011; 4: 76–9.

2. Преображенский Д.В., Сидоренко БА, Маренич АВ, Шатунова И.М. Диуретики в лечении артериальной гипертензии. *Cons. Provisogit.* 2002; 1 (6): 34–7.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум паблишинг, 1997; 2.
4. Брагина АЕ. Современные позиции бета-блокаторов в кардиологии: от рекомендаций к реальной практике. *Лечащий врач.* 2010; 7: 50–4.
5. Лазебник Л.Б., Михеева О.М., Ильченко А.А., Селезнева Э.А. Применение β-АБ для лечения больных с артериальной гипертензией и нарушенной моторно-эвакуаторной функцией желудка. *Клин. геронтология.* 2006; 1: 27–33.
6. Лупанов В.П. Роль β-адреноблокаторов в лечении и прогнозе жизни больных хронической ишемической болезнью сердца. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (10): 450–7.
7. Глезер М.Г. Сохранят ли первенство β-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии. Пленум. Приложение к журналу «Сердце». β-Адреноблокаторы – спасательный круг страдающему сердцу. Перспективы и возможности. 2007; 5 (14): 4–6.
8. Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Винницкая Н.Л. Клиническое значение метаболических эффектов антигипертензивной терапии: фокус на комбинированную терапию. *Cons. Med.* 2007; 9 (12): 17–22.
9. Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2003; 2 (3): 17–21.
10. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
11. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Михеева О.М. Сердечно-сосудистая патология при заболеваниях органов пищеварения. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2011; 5: 69–74.
12. Михеева О.М. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности гипотензивных препаратов при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с заболеваниями печени. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2010; 6: 95–101.
13. Михеева О.М. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с патологией органов пищеварения. *Справ. поликлин. врача.* 2010; 7: 11–5.
14. Лазебник Л.Б., Михеева О.М. Лечение артериальной гипертензии у пожилых больных с патологией органов пищеварения. *Клин. геронтология.* 2011; 17 (1): 3–7.
15. Марцевич С.Ю. Бета-адреноблокаторы: принципы терапии с позиций доказательной медицины. *Кардиология.* 2002; 4: 82–5.
16. Михеева О.М., Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А. Особенности метаболизма гипотензивных препаратов у больных с патологией органов пищеварения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009; 8 (2): 213–6.
17. Лазебник Л.Б., Михеева О.М., Дроздов В.Н., Сильвестрова С.Ю. Лечение больных артериальной гипертензией при заболеваниях печени β-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ. *Клин. геронтология.* 2009; 15 (1): 10–6.
18. Михеева О.М., Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Дроздов В.Н. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности антигипертензивных препаратов при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с заболеваниями органов пищеварения. *Артериальная гипертензия.* 2011; 17 (2): 169–74.
19. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. *Рус. мед. журн.* 1997; 5 (9): 551–8.
20. Новоженев В.Г., Белковский С.А., Чернов А.П. Клиническое применение бета-адреноблокаторов в кардиологии. Методические рекомендации. Под ред. А.П. Ракова. М., 2002.
21. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Бета-адреноблокаторы: взгляд 21 века. *Рус. мед. журн.* 2006; 14 (10): 737–40.
22. Силуянов В.В. Использование Небилета при лечении артериальной гипертензии. *Рецепт.* 2007; 4 (54): 65–7.
23. Sherman DG. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Pharmacological Rate Versus Rhythm Control. *Stroke* 2007; 38: 615–7.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хем/АМенарин»

— * —

Роль повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в развитии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертонией: фармакологические аспекты

С.Р.Гиляревский

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

Резюме

В последние годы возобновился интерес к изучению роли симпатического отдела вегетативной нервной системы (СОВНС) в патогенезе артериальной гипертонии (АГ), а также к оценке роли вмешательств, подавляющих активность СОВНС, для лечения АГ, включая как применение антигипертензивных средств, так и нефармакологических методов. В этой статье обсуждаются данные об изменении автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных с АГ, возможная роль таких изменений в развитии функциональных и структурных изменений сердца, а также сосудов большого круга кровообращения, которые отмечаются при длительном течении АГ и приводят к развитию неблагоприятных клинических исходов. Приведены имеющиеся данные о влиянии нелекарственных и фармакологических подходов к автономной регуляции сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: симпатическая нервная система, артериальная гипертония, препараты центрального действия, моксонидин.

The role of the vegetative part of sympathetic nervous system in development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension: pharmacological aspects

S.R.Gilyarevsky

Summary

Recently, we have determined new interest in studying the role of sympathetic part of autonomic division of nervous system (SANS) in the pathogenesis of arterial hypertension (AH), as well as in studying the role of agents, suppressing the activity of SANS, using for AH treatment, including the usage of antihypertensive agents and non-pharmacological methods. This article discusses the changes of autonomic regulation of the cardiovascular system in patients with AH. The role of these changes in the development of the functional and structured changes of the heart and systemic vessels can be observed during long-standing AH and will lead to the development of adverse clinical outcomes. We have been showing received data, associated with the impact of non-medicated and pharmacological approaches to the autonomic regulation of the cardiovascular system.

Key words: sympathetic nervous system, arterial hypertension, centrally-acting drugs, moxonidine.

Сведения об авторе

Гиляревский Сергей Руджеревич – д-р мед. наук, проф. кафедры клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

В последние годы возобновился интерес к изучению роли симпатического отдела вегетативной нервной системы (СОВНС) в патогенезе артериальной гипертонии (АГ), а также к оценке роли вмешательств, подавляющих активность СОВНС, для лечения АГ, включая применение как антигипертензивных препаратов (АГП), так и нефармакологических методов [1]. Гипотеза о том, что АГ может развиваться вследствие нарушения регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) за счет симпатического и парасимпатического отдела ВНС, была подтверждена в нескольких исследованиях. Такое предположение основывалось на данных о том, что автономная регуляция CCC играет основную роль в регуляции гомеостаза CCC [2]. В исследованиях с экспериментальной моделью АГ у животных как увеличение активности СОВНС, так и снижение тонуса парасимпатической регуляции сердца сопровождалось развитием и сохранением высокого артериального давления (АД), а также была отмечена роль таких изменений в развитии осложненной АГ [3–5]. Несмотря на трудность подтверждения сходного влияния подобных изменений автономной регуляции на развитие и поддержание АГ у человека, относительно недавно оно было получено [6–9].

В этой статье будут обсуждаться данные об изменении автономной регуляции CCC у больных АГ, возможная роль таких изменений в развитии функциональных и структурных изменений сердца, а также сосудов большого круга кровообращения, которые отмечаются при длительном течении АГ и приводят к развитию неблагоприятных клинических исходов. Будут приведены имеющиеся

данные о влиянии нелекарственных и фармакологических подходов к автономной регуляции CCC.

Имеющиеся на сегодняшний день данные о роли нарушений автономной регуляции в патогенезе АГ касаются в первую очередь эссенциальной АГ, так как вторичная АГ имеет меньшую распространенность, а к причинам ее развития обычно не относят нарушения вегетативной регуляции [2]. Кроме того, сопутствующие изменения регуляции CCC за счет симпатического и парасимпатического отдела ВНС, которые развиваются при вторичной АГ, подтверждены в меньшей степени, а мнения о роли таких изменений при вторичной АГ остаются противоречивыми [3, 6, 8]. В то же время считается, что СОВНС, особенно за счет опосредуемых им взаимодействий между почками и головным мозгом, играет важную роль в формировании устойчивой к лечению АГ [10].

Роль нарушения автономной регуляции на разных стадиях развития АГ

Результаты нескольких исследований свидетельствовали о патологическом повышении концентрации адренергических нейротрансмиттеров норадреналина и адреналина у лиц с нормальным уровнем АД, но семейным анамнезом АГ. Более того, такие патологические отклонения могут выявляться при измерении на фоне применения проб, которые повышают активность систем, участвующих в автономной регуляции CCC [11–15]. Было также установлено, что прессорная ответная реакция на различные стрессорные стимулы в лабораторных условиях позволяет прогнозировать развитие в последующем АГ [16, 17]. Результа-

ты экспериментальных исследований, включавших лиц с семейным анамнезом АГ и нормальным уровнем АД, в ходе которых оценивали клиренс норадреналина после инфузии его небольших количеств, меченных радиоизотопными индикаторами, свидетельствовали о том, что увеличение концентрации норадреналина обусловлено не замедлением разрушения его в тканях, но увеличением выделения его из нейроэффекторных синапсов, а следовательно, вызвано повышенной секрецией норадреналина из окончаний симпатических нервов [18]. Наконец, результаты исследований с применением нейрографии, цель которых состояла в количественной оценке проведения импульсов по симпатическим мышечным нервам, свидетельствовали о том, что не только у лиц с нормальным уровнем АД и семейным анамнезом АГ [19], но и у лиц с АГ «белого халата» и маскированной АГ [20–22], при которых имеется существенное увеличение риска развития истинной АГ, были выше как число, так и амплитуда импульсов в симпатических нервах [23].

Таким образом, по мнению экспертов [2], имеющиеся данные с очень большой долей вероятности позволяют считать, что у лиц, предрасположенных к развитию АГ, имеется повышенная активность центральных отделов симпатической нервной системы (СНС), что может быть обусловлено как генетическими факторами, так и особенностями фенотипа. Следует также отметить, что такая повышенная активность СОВНС, вероятно, сопровождается нарушениями парасимпатической регуляции сердца [24]. Таким образом, по-видимому, в целом нарушения автономной регуляции ССС играют причинную роль в развитии АГ.

Дальнейшие подтверждения причинно-следственной связи между нарушениями вегетативной регуляции и развитием АГ были получены в ходе выполнения исследований, свидетельствующих о том, что у молодых лиц и больных с ранними стадиями АГ также имеется повышение активности СОВНС и снижение активности парасимпатического отдела ВНС [25, 26].

Давно были получены данные о более выраженном снижении частоты сердечных сокращений при внутривенном введении β -адреноблокатора (β -АБ) пропранолола у лиц с пограничным повышением АД по сравнению с контролем, что подтверждает роль повышения тонуса СОВНС на ранних стадиях развития АГ [27]. В ходе выполнения исследований с использованием норадреналина, меченного радиоактивным препаратом, также были получены данные, указывающие на повышение активности СОВНС при пограничной АГ [28]. Наконец, прямые свидетельства повышения активности центральных адренергических механизмов регуляции сосудистого тонуса у больных АГ были получены в исследованиях с использованием микронейрографии постганглионарных эфферентных волокон мышечных симпатических нервов у молодых лиц либо с высоким нормальным АД, либо с пограничной АГ [29, 30]. Следует отметить, что, если на ранних стадиях развития АГ повышается только ответная реакция на внутривенное введение катехоламинов [31], при пограничной АГ отмечается увеличение плотности β -адренорецепторов как в сердце, так и сосудах [32]. Такие данные позволяют предположить, что повышение адренергической активности на ранних стадиях АГ отмечается не только в центральных, но и периферических отделах нервной системы, что может обуславливать усиление влияния адренергических стимулов на ССС. Указанные изменения могут изменять последующее течение АГ, но стойкое повышение симпатического тонуса приводит к понижению регуляции адренорецепторов [33], что может ослаблять отрицательные эффекты чрезмерного повышения симпатического тонуса. Пониженную регуляцию β -адренорецепторов отмечали уже на I стадии АГ, что подтверждает гипотезу о том, что такое понижение регуляции приводит к нарушению энергетического баланса, способствующему увеличению массы тела [34].

Тонус симпатических нервов измеряли с помощью разных методов у больных АГ, имеющих различные характеристики. Результаты исследований свидетельствовали о повышении симпатической активности как у женщин, так и у мужчин, но у женщин такое повышение было более выраженным только на поздних стадиях течения АГ [35, 36]. Повышение активности симпатических нервов отмечалось у больных АГ как молодого, так и среднего и пожилого возраста, а также при АГ, развившейся на фоне беременности, при АГ с повышением систолического и диастолического АД и при изолированной систолической АГ [6, 8, 9, 37–39]. Сходные данные были получены и при сочетании АГ и таких метаболических факторов риска, как ожирение, метаболический синдром или сахарный диабет [40–42]. На основании таких данных были сделаны выводы о том, что повышенная симпатическая активность характерна для АГ в целом независимо от особенностей сопутствующих АГ заболеваний. В то же время результаты обсервационных исследований свидетельствовали о более высокой симпатической активности у больных АГ с ожирением по сравнению с худыми больными АГ [40], возможно, в связи с тем, что при ожирении часто имеется резистентность к инсулину [43], при которой повышен уровень циркулирующего инсулина в крови, оказывающего стимулирующее влияние на симпатическую активность [44]. Учитывая высокую распространенность ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета в популяции, а также их частое сочетание с АГ [45], можно предполагать, что в целом у больных АГ степень повышения симпатической активности может быть выше, чем у больных, которых включали в клинические исследования [2].

Результаты исследований позволяют предположить, что симпатическая активность при АГ повышается по мере прогрессирования АГ и при развитии ее осложнений [21, 38]. В частности, были получены данные о том, что у больных АГ с нарушенной функцией почек имеется повышенная активность симпатических нервов, которая усиливается по мере ухудшения функции [46, 47]. Симпатическая активность также была более выраженной у больных АГ при наличии гипертрофии левого желудочка [48], нарушенной диастолической или систолической функции левого желудочка [49, 50] и тяжелых желудочковых аритмий [51]. Кроме того, имеются данные о том, что при одинаковой исходной степени повышения АД активность мышечного симпатического нерва у больных выражена в гораздо меньшей степени, если имеется хорошая ответная реакция на прием АГП, и достаточном снижении АД по сравнению с больными, у которых была так называемая устойчивая к лечению АГ [52], у которых действие нескольких факторов приводит к сохранению высокого уровня АД, несмотря на применение АГП, относящихся к нескольким классам.

Таким образом, имеются непротиворечивые данные о том, что активация СНС участвует в прогрессировании АГ от менее к более тяжелой, а также что такая активация усиливается по мере увеличения не только уровня АД, но и развития поражения органов-мишеней, клинических проявлений поражения почек или сердца, а также при неэффективности терапии.

Имеются ограниченные, но не вызывающие сомнения данные о неравномерном распределении чрезмерной активации СНС в организме больных устойчивой АГ и наличии региональных различий в такой активации при ее высокой выраженности в одних областях и умеренной выраженности или даже отсутствии – в других. В частности, результаты исследований с использованием радиоактивных меток свидетельствовали о том, что у больных стойкой АГ имеется повышенное выделение норадреналина в мозговой, коронарный и почечный кровоток, но не в сосуды висцеральных органов или легких [9, 28]. Результаты исследований с измерением проведения импульсов с помощью микронейрографии свидетельство-

вали об отсутствии повышения активности симпатических нервов кожи у больных АГ, но увеличении ее в мышцах [53]. Однако такое несоответствие характерно не только для АГ, так как усиление симпатической активности в нервах мышц в отсутствие ее в коже отмечается и для больных с сердечной недостаточностью, циррозом печени, ожирением, обструктивным апноэ во время сна и метаболическим синдромом [8, 54, 55].

Связь между повышением симпатической активности, поражением органов-мишеней и риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний

Учитывая выявляемую в ходе выполнения обзорных исследований связь между повышением активности СНС и тяжестью поражения органов-мишеней у больных АГ, возникает вопрос о том, можно ли такую связь считать причинно-следственной, т.е. играет ли повышение симпатической активности патогенетическую роль в развитии осложнений АГ. Результаты экспериментальных исследований на животных свидетельствовали о том, что СОВНС становится причиной (или, по крайней мере, способствует развитию) изменений структуры или функции сердца и сосудов [56, 57]. Причем такие изменения развиваются независимо от изменений уровня АД.

Данные о влиянии повышенной симпатической активности на поражение органов-мишеней были получены и у человека. Так, в группе больных, которым выполняли операцию по поводу болезни Дюпюитрена, анестезия плечевого сплетения приводила к выраженному уменьшению жесткости ипсилатеральной лучевой артерии в отсутствие изменений уровня АД [58].

Однако более важно, что повышенная активность симпатических нервов может быть прогностическим фактором развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний или смерти от таких осложнений. Во-первых, повышенная симпатическая активность связана с повышенным уровнем АД, а возможно, обуславливает высокую вариабельность АД [6, 8], которая может быть фактором риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний независимо от среднего уровня АД [59]. Во-вторых, несмотря на отсутствие данных для больных АГ, известно, что у больных с сердечной недостаточностью, терминальной стадией почечной недостаточности, тяжелыми нарушениями ритма сердца, обструктивным заболеванием легких и у перенесших инсульты повышенная симпатическая активность относится к истинным факторам риска развития неблагоприятного исхода [60–66].

Изменения автономной регуляции за счет применения АГП

В ходе выполнения нескольких исследований оценивали активность СОВНС или ее влияние на ССС на фоне применения антигипертензивной терапии. Обычно симпатическая активность увеличивается в течение первых нескольких дней после назначения АГП, включая препараты центрального действия и препараты, подавляющие активность СОВНС. Такое повышение может быть обусловлено рефлекторной активацией за счет разгрузки барорецепторов артерий после быстрого снижения АД [67, 68]. В целом на фоне длительной антигипертензивной терапии начальная активация СОВНС обычно уменьшается (поскольку чувствительность барорефлексов восстанавливается по мере снижения АД за счет терапии) с возвращением симпатической активности к уровню, который близок к таковому до начала лечения [68]. Однако повышенная активность полностью не возвращается к исходному уровню при использовании тиазидных диуретиков и антагонистов кальция (особенно короткодействующих), применение которых характеризуется хронической активацией СОВНС по сравнению с больными, которые не принимали АГП [68]. Это также относится и к блокаторам α -адренорецепторов, применение которых

сопровождается рефлекторным повышением симпатического тонуса центральной нервной системы и выраженной стимуляцией сердца [69]. Такая активация не развивается при использовании препаратов центрального действия (клофелина и моксонидина), β -АБ, блокаторов ренин-ангиотензиновой системы или антагонистов минералокортикоидных рецепторов – применение таких средств может уменьшить выраженность симпатической активности по сравнению с отсутствием их применения и улучшить автономную регуляцию за счет парасимпатического отдела ВНС [68, 69]. Однако использование таких средств не позволяет восстановить характеристики симпатической активности лиц с нормальным уровнем АД [68]. Следует также отметить, что по сравнению с лицами контрольной группы чрезмерная симпатическая активность и нарушение парасимпатической активности сохраняются у больных АГ даже при эффективном снижении АД за счет использования указанных средств [2].

Имеются данные о том, что снижение симпатической активности и увеличение парасимпатического тонуса может достигаться за счет таких вмешательств по изменению образа жизни, как физические упражнения и снижение массы тела, которые применяются в клинической практике для снижения АД [70, 71]. В таких случаях снижение АД сопровождается снижением активности мышечных симпатических нервов и увеличением способности барорецепторов к активации; кроме того, разгрузка сосудов может приводить к улучшению регуляции симпатического тонуса. Однако не все изменения образа жизни приводят к таким изменениям автономной регуляции. В частности, имеются данные о том, что у больных АГ ограничение потребления натрия с пищей может приводить к усугублению дисбаланса между симпатическим и парасимпатическим отделом ВНС, т.е. обуславливать нарушение рефлекторной симпатической регуляции, и к дальнейшему увеличению числа симпатических импульсов к сосудам скелетных мышц [72–74]. Причем эффект такого ограничения становится особенно выраженным при существенном ограничении потребления натрия, но может отмечаться даже при умеренном ограничении (до 80 ммоль хлорида натрия в сутки) [73], что позволяет предположить возможность усугубления связанных с АГ нарушений автономной регуляции сердца при соблюдении диеты с низким содержанием натрия.

Изменения автономной регуляции за счет нефармакологических вмешательств

Относительно недавно были предложены два инвазивных вмешательства, которые считались возможными методами снижения АД у больных устойчивой к лечению АГ: длительная стимуляция барорецепторов сонных артерий и денервация почек [9, 75, 76]. Двусторонняя, а затем и односторонняя стимуляция барорецепторов с помощью имплантированного устройства в течение 4 лет приводила к снижению АД [77]. Как и предполагалось, антигипертензивное действие сопровождалось снижением симпатической активности, но не приводило к развитию брадикардии или лишь в небольшой степени обуславливало снижение частоты сердечных сокращений. Двусторонняя денервация почек (с помощью катетеров с датчиками для выделения радиочастотной или ультразвуковой энергии) в ходе выполнения первых исследований сопровождалась выраженным антигипертензивным эффектом, который сохранялся в течение длительного времени после вмешательства [78, 79]. В то же время результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) SYMPLICITY HTN-3 с более высоким методологическим качеством, которое определялось использованием слепого метода и имитации вмешательства в группе контроля, выполнение денервации почек по сравнению с ее имитацией не приводило к статистически значимому снижению АД как по данным его измерения в исследовательском центре, так и данным суточного мониторинга

АД [80]. При обсуждении отрицательных результатов исследования SYMPLICITY HTN-3 помимо, возможно, недостаточно эффективной денервации указывалось на применение в обеих группах эффективной антигипертензивной терапии, на фоне которой не удавалось добиться различий в снижении АД за счет инвазивного вмешательства. В группе денервации и группе контроля частота применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов достигала 22,5 и 28,7% соответственно, а препаратов центрального действия – 49,2 и 43,9% соответственно. Такая высокая частота применения препаратов центрального действия, по-видимому, отражает мнение практикующих врачей о высокой эффективности использования таких средств при лечении больных устойчивой к лечению АГ и о важности повышения тонуса СНС в патогенезе устойчивой к лечению АГ. Следует также напомнить сомнения в эффективности и/или безопасности применения других средств, влияющих на СОВНС, включая α - и β -АБ [81, 82]. Также в одном исследовании, в отличие от большинства других, были получены данные об отсутствии влияния денервации почек на активность симпатического мышечного нерва [83].

Таким образом, по мнению экспертов [2], которое основано на существующих объективных данных, при АГ имеются ослабление автономной регуляции ССС и чрезмерная адренергическая активность. Активация СНС отмечается уже на ранних стадиях течения АГ, а ее степень возрастает по мере утяжеления АГ. Кроме того, имеются данные о том, что адренергические механизмы играют важную роль в развитии поражения органов-мишеней, которые часто отмечаются у больных АГ. В целом имеются достаточные основания для предположения о том, что нефармакологические и фармакологические воздействия на СНС должны играть большую роль в достижении целевого уровня АД и профилактике осложнений, обусловленных АГ.

Тем не менее остается много вопросов о роли адренергической активации в развитии АГ, а также о ее клиническом значении. В частности, в реальной клинической практике трудно выявить группу больных, у которых симпатическая гиперактивность становится ведущим механизмом развития АГ. Более того, в случае предположения о такой чрезмерной активации или ее подтверждении важно установить относительную роль адренергической активности по сравнению с другими возможными механизмами. Следует также учитывать, что прогностическое значение повышенной активности СОВНС и ее влияние на риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертность установлены при ряде заболеваний и их осложнений [60–65], но никогда специально не изучались у больных АГ [2]. Несмотря на разочаровывающие данные крупных исследований, в частности исследования ALLHAT [84], которые позволяли предположить недостаточную безопасность применения доксазозина у больных АГ, очевидна необходимость продолжения изучения роли антиадренергических препаратов при лечении больных АГ. Наконец, следует отметить, что недавно были получены данные об эффективности применения препарата центрального действия моксонидина для профилактики развития фибрилляции предсердий (ФП), что имеет большое значение для широкого круга больных АГ, у которых нередко имеется пароксизмальная форма ФП. Остановимся подробнее на таких данных, так как они могут иметь не только теоретический, но и практический интерес, учитывая ограниченные возможности антиаритмической терапии для профилактики пароксизмов ФП.

Новые данные о применении препарата моксонидин для профилактики развития пароксизмов ФП

Прежде чем рассмотреть результаты двух РКИ по оценке эффективности применения моксонидина для профи-

лактики развития ФП, остановимся коротко на возможной роли автономной регуляции сердца в развитии ФП.

Имеется довольно много данных о том, что автономная нервная система играет важную роль в патогенезе развития ФП [85]. Несмотря на то, что в некоторых случаях повышенная активность преимущественно симпатического или парасимпатического отдела ВНС обуславливает развитие ФП, в большинстве случаев ее развитию способствует одновременная активация как симпатического, так и парасимпатического отдела [86–88]. Причем результаты ранее выполненных экспериментальных [89] и клинических [90] исследований позволяли предположить, что воздействие на функцию автономной нервной системы, и особенно СОВНС, может снизить риск развития ФП. Были, в частности, получены данные о том, что симпатическая денервация почек (вмешательство, которое приводит к уменьшению тонуса центральных отделов СНС) приводила к статистически значимому уменьшению возможности индукции ФП и рецидива ФП в постаблационном периоде.

В ходе выполнения небольшого двойного слепого перекрестного РКИ [91] проверяли гипотезу о том, что воздействие на центральный отдел СНС за счет применения моксонидина (Физиотенз, «Эбботт») приведет к снижению продолжительности эпизодов ФП у больных АГ и пароксизмальной формой ФП. После вводного периода, в течение которого применялась подобранная стабильная оптимальная терапия, больных ($n=56$; медиана возраста 63,5 года; 63% – мужчины) распределяли в группу начальной терапии моксонидином (по 0,2 мг/сут в течение первых 3 нед, а затем 0,4 мг/сут) в течение 6 нед или начальной терапии плацебо. Через 6 нед больные, начинавшие принимать моксонидин, переводились на прием плацебо, а больные, начинавшие принимать плацебо, переводились на прием моксонидина еще в течение 6 нед. Результаты исследования свидетельствовали о том, что на фоне применения моксонидина продолжительность пароксизмов ФП снижалась в среднем с 28 мин в день (межквартильный диапазон – МКД от 15 до 57,8 мин в день) до 16,5 мин в день (МКД от 4 до 36,3 мин; $p<0,01$). Выраженность симптомов ФП, которую оценивали с помощью классификации Европейской ассоциации аритмологов, снижалась со II класса (МКД от I до II класса) до I класса (МКД от I до II класса; $p=0,01$). Следует отметить, что уровень систолического АД был сходным в течение обоих периодов исследования (т.е. периода приема моксонидина и периода приема плацебо); в период приема моксонидина по сравнению с периодом приема плацебо уровень диастолического АД был статистически значимо ниже ($p<0,01$). В ходе выполнения исследования не отмечалось тяжелых побочных эффектов, а наиболее частой жалобой была сухость во рту (у 28,6% больных). Таким образом, применение моксонидина у больных АГ с пароксизмальной формой ФП приводило к статистически значимому уменьшению продолжительности эпизодов ФП и выраженности клинических проявлений ФП [91].

В ходе выполнения второго двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ [92] оценивали эффективность применения моксонидина по 0,2–0,4 мг/сут у больных АГ с пароксизмальной формой ФП с клиническими проявлениями ($n=291$), у которых предполагалось выполнение чрескожного вмешательства для изоляции легочных вен. Исследуемые препараты назначали за 1 нед до выполнения изоляции легочных вен, а медиана продолжительности наблюдения достигала 410 дней. Группы больных статистически значимо не различались по уровню АД. Результаты исследования свидетельствовали о том, что выживаемость без развития рецидива ФП в группе моксонидина достигала 467 дней (95% доверительный интервал – ДИ 445–489 дней), а в группе плацебо – 409 дней (95% ДИ 381–437 дней; $p=0,006$ для логрангового критерия). Частота развития рецидива ФП в тече-

ние 12 мес после рандомизации в группе приема моксонидина и группе плацебо достигала 20 и 36,9% соответственно ($p=0,007$). По данным анализа, выполненного с учетом возраста, индекса массы тела, числа эпизодов ФП в течение предшествующего года и диаметра левого предсердия, применение моксонидина продолжало статистически значимо влиять на частоту развития эпизодов ФП (стандартизованное отношение риска 0,35, 95% ДИ 0,22–0,55; $p<0,001$). Таким образом, на основании полученных данных был сделан вывод о том, что прием моксонидина сопровождается статистически значимым снижением частоты развития рецидива ФП после выполнения абляции устья легочных вен у больных с ФП, устойчивой к антиаритмической терапии. Причем полученные эффекты не зависели от антигипертензивного действия моксонидина.

Заключение

Учитывая представленные данные, можно считать, что современные препараты центрального действия – агонисты 11-имидазолиновых рецепторов (и особенно моксонидин как наиболее изученный препарат, относящийся к этому классу) занимают важное место среди АГП, а также представляются эффективными и безопасными АГП, подавляющими активность СОВНС. Несомненно, для практикующих врачей представляют интерес новые данные о снижении частоты развития рецидивов ФП за счет приема моксонидина, учитывая высокую распространенность такой аритмии у больных АГ в реальной клинической практике.

Литература

1. DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension* 2013; 61: 556–60.
2. Mancía G, Grassi G. The Autonomic Nervous System and Hypertension. *Circ Res* 2014; 114: 1804–14.
3. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62: 347–504.
4. Oparil S. The sympathetic nervous system in clinical and experimental hypertension. *Kidney Int* 1986; 30: 437–52.
5. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure. *J Hypertens (Suppl)* 1996; 14: S159–S165.
6. Mancía G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999; 34: 724–8.
7. Palatini P, Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 199–205.
8. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension* 2009; 54: 690–7.
9. Esler M. Sympathetic nervous system moves toward center stage in cardiovascular medicine: from Thomas Willis to resistant hypertension. *Hypertension* 2014; 63: e25–e32.
10. Bakris G, Nabhan S. Renal denervation and left ventricular mass regression: a benefit beyond blood pressure reduction? *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1924–5.
11. McCrory WW, Klein AA, Rosenthal RA. Blood pressure, heart rate, and plasma catecholamines in normal and hypertensive children and their siblings at rest and after standing. *Hypertension* 1982; 4: 507–13.
12. Horikoshi Y, Tajima I, Igarashi H et al. The adreno-sympathetic system, the genetic predisposition to hypertension, and stress. *Am J Med Sci* 1985; 289: 186–91.
13. Ferrara LA, Moscato TS, Pisanti N et al. Is the sympathetic nervous system altered in children with familial history of arterial hypertension? *Cardiology* 1988; 75: 200–5.
14. Perini C, Müller FB, Rauchfleisch U et al. Psychosomatic factors in borderline hypertensive subjects and offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 1990; 16: 627–34.
15. Bianchetti MG, Weidmann P, Beretta-Piccoli C. Disturbed noradrenergic blood pressure control in normotensive members of hypertensive families. *Br Heart J* 1984; 51: 306–11.
16. Singh JP, Larson MG, Manolio TA et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. *The Framingham heart study. Circulation* 1999; 99: 1831–6.
17. Matthews CE, Pate RR, Jackson KL et al. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise and risk of future hypertension. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 29–35.
18. Ferrier C, Cox H, Esler M. Elevated total body noradrenaline spillover in normotensive members of hypertensive families. *Clin Sci (Lond)* 1993; 84: 225–30.
19. Yamada Y, Miyajima E, Tachikubo O et al. Impaired baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity in adolescents who have

- a family history of essential hypertension. *J Hypertens (Suppl)* 1988; 6: S525–S528.
20. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF et al. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 126–32.
21. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF et al. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 217–22.
22. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension* 2007; 50: 537–42.
23. Mancía G, Bombelli M, Sega R, Grassi G. White coat and masked hypertension. In: Black HR, Elliott WJ, eds. *Hypertension. A Companion to Braunwald's Heart Disease. Saunders Elsevier: Philadelphia, PA*, 2012; p. 64–8.
24. Mauer J, Struci M, Accetto R. Autonomic nervous system in normotensive subjects with a family history of hypertension. *Clin Auton Res* 2004; 14: 369–75.
25. Julius S, Krause L, Schork NJ et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991; 9: 77–84.
26. Böhm R, van Baak M, van Hooff M et al. Salivary flow in borderline hypertension. *Klin Wochenschr* 1985; 63 (Suppl. 3): 154–6.
27. Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation* 1971; 44: 413–8.
28. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 1989; 11 (Suppl. 1): 75–89.
29. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1988; 14: 1277–83.
30. Hering D, Kara T, Kucharska W et al. High-normal blood pressure is associated with increased resting sympathetic activity but normal responses to stress tests. *Blood Press* 2013; 22: 183–7.
31. Blankestijn PJ, Man in't Veld AJ, Tulen J et al. Support for adrenaline-hypertension hypothesis: 18 hour pressor effect after 6 hours adrenaline infusion. *Lancet* 1988; 2: 1386–9.
32. Brodde OE, Daul A, O'Hara N, Bock KD. Increased density and responsiveness of alpha 2 and beta-adrenoceptors in circulating blood cells of essential hypertensive patients. *J Hypertens Suppl* 1984; 2: S111–S114.
33. Brodde OE. Beta-adrenoceptors in cardiac disease. *Pharmacol Ther* 1993; 60: 405–30.
34. Valentini M, Julius S, Palatini P et al. Attenuation of the haemodynamic, metabolic and energy responses to isoproterenol in patients with hypertension. *J Hypertens* 2004; 22: 1999–2006.
35. Grassi G, Seravalle G, Stella ML, Mancía G. Pathophysiological aspects of hypertensive heart disease in women. *J Hypertens* 2002; 20 (Suppl. 2): S6–S10.
36. Narkiewicz K, Phillips BG, Kato M et al. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. *Hypertension* 2005; 45: 522–25.
37. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G et al. Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly. *J Hypertens* 2000; 18: 587–93.
38. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31: 68–72.
39. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K et al. Preeclampsia – a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med* 1996; 335: 1480–5.
40. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 538–42.
41. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 1359–65.
42. Huggert RJ, Scott EM, Gilbey SG et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 3097–3101.
43. Brands MW, Hall JE. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and obesity-associated hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1064–77.
44. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997; 96: 4104–13.
45. Mancía G, Bombelli M, Corrao G et al. Metabolic syndrome in the PressioniArterioseMonitorate E LoroAssociazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40–7.
46. Klein IH, Ligtenberg G, Neumann J et al. Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3239–44.
47. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension* 2011; 57: 846–51.
48. Burns J, Sivarantham MU, Ball SG et al. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 2007; 115: 1999–2005.
49. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension* 2009; 53: 205–9.
50. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F et al. Effects of hypertension and obesity on the sympathetic activation of heart failure patients. *Hypertension* 2003; 42: 873–7.

51. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R et al. Sympathetic and baroreflex function in hypertensive or heart failure patients with ventricular arrhythmias. *J Hypertens* 2004; 22: 1747–53.
52. Seravalle G, Volpe M, Ganz F et al. Neuroadrenergic profile in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2011; 29: e141 (abstract).
53. Grassi G, Colombo M, Seravalle G et al. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension* 1998; 31: 64–7.
54. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G et al. Regional differences in sympathetic activation in lean and obese normotensive individuals with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 2014; 32: 383–8.
55. Grassi G, Seravalle G, Arenare F et al. Behaviour of regional adrenergic outflow in mild-to-moderate renal failure. *J Hypertens* 2009; 27: 562–6.
56. Bevan RD, Tsuru H. Functional and structural changes in the rabbit ear artery after sympathetic denervation. *Circ Res* 1981; 49: 478–85.
57. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C et al. Effect of sympathectomy on mechanical properties of common carotid and femoral arteries. *Hypertension* 1997; 30: 1085–8.
58. Failla M, Grappiolo A, Emanuelli G et al. Sympathetic tone restrains arterial distensibility of healthy and atherosclerotic subjects. *J Hypertens* 1999; 17: 1117–23.
59. Mancia G. Short-term and long-term blood pressure variability. In: Berbari AE, Mancia G, eds. *Special Issues in Hypertension*. Milan: Springer, 2012: p. 91–102.
60. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819–23.
61. Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1136–43.
62. Sander D, Wimbeck K, Klingelböfer J et al. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology* 2001; 57: 833–8.
63. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 105: 1354–9.
64. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2009; 135: 302–7.
65. Andreas S, Haarmann H, Klarner S et al. Increased sympathetic nerve activity in COPD is associated with morbidity and mortality. *Lung* 2014; 192: 235–41.
66. Penne EL, Neumann J, Klein IH et al. Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease during standard treatment. *J Nephrol* 2009; 22: 208–15.
67. Grassi G, Seravalle G, Stella ML et al. Sympathoexcitatory responses to the acute blood pressure fall induced by central or peripheral antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 2000; 13: 29–34.
68. Grassi G. Counteracting the sympathetic nervous system in essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 513–9.
69. Van Zwieten P. Beneficial interactions between pharmacological, pathophysiological and hypertension research. *J Hypertens* 2001; 19: 465–73.
70. Grassi G, Seravalle G, Calboun DA, Mancia G. Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 1994; 23: 294–301.
71. Grassi G, Seravalle G, Colombo M et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation* 1998; 97: 2037–42.
72. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G et al. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 802–7.
73. Grassi G, Dell'Oro R, Seravalle G et al. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002; 106: 1957–61.
74. Pal GK, Adithan C, Dutta TK et al. Preference for salt contributes to sympathovagal imbalance in the genesis of prehypertension. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 586–91.
75. Xu J, Hering D, Sata Y et al. Renal denervation: current implications and future perspectives. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126: 41–53.
76. Menne J, Jordan J, Linnenweber-Held S, Haller H. Resistant hypertension: baroreflex stimulation as a new tool. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 288–95.
77. Heusser K, Tank J, Engeli S et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2010; 55: 619–26.
78. Schmieder RE, Redon J, Grassi G et al. ESH position paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 837–41.
79. Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G et al. International Expert Consensus statement: percutaneous transluminal denervation for the treatment of resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2031–45.
80. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.
81. Messerli FH. Doxazosin and congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1295–6.
82. Wysong CS, Opie LH. β -Blockers as initial therapy for hypertension. *JAMA* 2013; 310: 1851–2.
83. Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension* 2012; 60: 1485–90.
84. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–75.
85. Chen PS, Tan AY. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4: S61–S64.
86. Sharifov OF, Fedorov VV, Belosbapko GG et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 483–90.
87. Tan AY, Zhou S, Gholmieh G et al. Spontaneous autonomic nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmias (abstract). *Heart Rhythm* 2006; 3 (1S): S184.
88. Shen MJ, Choi EK, Tan AY et al. Neural mechanisms of atrial arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2011; 9: 30–9.
89. Linz D, Mahfoud F, Schotten U et al. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea. *Hypertension* 2012; 60: 172–8.
90. Pokusbalov E, Romanov A, Corbucci G et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1163–70.
91. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C et al. Effectiveness of moxonidine to reduce atrial fibrillation burden in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 2013; 112: 684–7.
92. Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M et al. Central Sympathetic Inhibition to Reduce Post-Ablation Atrial Fibrillation Recurrences in Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Study. *Circulation* 2014. Aug 21. [Epub ahead of print].

*
—————

Азилсартана медоксомил – расширение возможностей в улучшении контроля артериального давления

Материал подготовлен по инициативе и от имени экспертов Российского медицинского общества артериальной гипертонии (РМОАГ)

Состав группы экспертов:

Чазова Ирина Евгеньевна – президент РМОАГ, чл.-кор. РАМН, проф., рук. отд. системных гипертензий,

дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Карпов Юрий Александрович – вице-президент РМОАГ, проф., зам. ген. дир. по науке ФГБУ РКНПК Минздрава России

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

Чукаева Ирина Ивановна – профессор, д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии №2 Московского факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Azilsartan medoxomil – broaden options to improve blood pressure control

The information is prepared at the initiative and on behalf of the experts of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension (RMSAH).

The expert group: I.Ye.Chazova, Yu.A.Karpov, O.D.Ostroumova, I.I.Chukaeva, Yu.V.Zhernakova

Актуальность проблемы

Общепризнанно, что артериальная гипертония (АГ) является основным фактором риска сосудистых заболеваний сердца, головного мозга и почек [1]. По данным эпидемиологических исследований, в России около 40% населения страдают АГ [2, 3], и лишь у 27% из них антигипертензивная терапия является эффективной [4]. АГ остается ведущей причиной развития таких тяжелых заболеваний, как острый коронарный синдром и инсульт. Таким

образом, проблема информированности населения об АГ, а также ее диагностики и лечения остается актуальной.

Повышенного внимания требуют пациенты с АГ в сочетании с такими сопутствующими состояниями, как ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что у таких больных существенно выше риск развития поражений органов-мишеней, АГ и сердечно-сосудистых заболеваний [5–7].

Контроль артериального давления (АД) у пациентов с перечисленными заболеваниями затруднен. Это связано с тем, что некоторые звенья патогенеза ожирения и метаболического синдрома напрямую способствуют повышению АД [6, 7]. По данным эпидемиологических исследований, достичь адекватного контроля АД у пациентов с метаболическим синдромом и диабетом удается не более чем в 64 и 61% случаев соответственно [8]. Отечественные исследования свидетельствуют о том, что среди пациентов с неконтролируемым АД распространенность избыточной массы тела и сахарного диабета достаточно велика: 56 и 13% соответственно [9]. По данным исследования РЕГАТА-ПРИМА, среди пациентов с резистентной и неконтролируемой АГ метаболический синдром был диагностирован у 61% больных [10].

Место БРА в отечественной практике лечения АГ

В настоящее время, согласно Российским [1, 2] и Европейским [11] рекомендациям по лечению АГ, терапия может быть начата с любого из пяти классов антигипертензивных препаратов: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), антагонистов кальция (АК), β -адреноблокаторов (β -АБ) и тиазидных диуретиков. Каждый из этих классов продемонстрировал особую эффективность в определенных клинических ситуациях и при наличии конкретных поражений органов-мишеней [1, 2, 11].

Одну из ключевых ролей в патогенезе АГ и ее осложнений играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Эффекты ангиотензина II (вазоконстрикция, задержка натрия и воды, повышение активности симпатoadrenalовой системы) приводят к повышению АД и ремоделированию сосудистой стенки и миокарда. Учитывая большое значение, которое РААС играет в развитии АГ, неудивительно, что препараты, воздействующие на эту систему, получили очень широкое распространение в клинической практике. Блокада РААС не только нормализует АД, но и позволяет предотвратить развитие патологических изменений сосудистой стенки и миокарда [1]. В настоящее время в рутинной клинической практике наиболее распространены две группы препаратов, влияющих на РААС: ИАПФ и БРА.

БРА широко применяются для лечения АГ с начала 1990-х годов. Как показали результаты клинических исследований, эти препараты характеризуются высокой эффективностью в снижении АД и низкой частотой побочных эффектов, сопоставимой с плацебо [1, 2]. Хороший профиль безопасности выгодно отличает БРА от других антигипертензивных препаратов.

В связи с этим неудивительно, что частота назначения БРА неуклонно растет, в том числе и в России. Так, по данным фармакоэпидемиологических исследований группы ПИФАГОР [12, 13], доля БРА в общей структуре назначений антигипертензивных препаратов также возросла: с 8% в 2008 г. до 16,4% в 2013 г. [12, 13]. Преимущественные показания к назначению БРА расширяются по мере накопления доказательной базы [14]. Так, в четвертом переосмотре отечественных рекомендаций РМОАГ и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по лечению АГ [1] к ранее имевшимся в предыдущей редакции [15] показаниям (диабетическая нефропатия, протеинурия/микроальбуминурия, хроническая сердечная недостаточность, гипертерфия левого желудочка, пароксизмальная мерцательная аритмия, кашель при приеме ИАПФ и т.д.) добавились такие показания, как ишемическая болезнь сердца, недиабетическая нефропатия, дисфункция левого желудочка, пожилой возраст пациентов.

Азилсартана медоксомил – новый представитель класса БРА

В феврале 2014 г. в России был зарегистрирован препарат Эдарби (азилсартана медоксомил) – новый представитель группы БРА. По данным доклинических исследова-

ний, азилсартан характеризуется наиболее прочным и длительным связыванием с рецептором ангиотензина I по сравнению с другими представителями класса [16]. Клинические исследования подтвердили, что это фармакологическое свойство обеспечивают азилсартану преимущества в контроле АД. Так, в прямых сравнительных исследованиях было показано, что азилсартан более эффективно снижает АД, чем другие представители группы БРА: олмесартан [17], кандесартан [18], валсартан [17], а также ИАПФ рамиприл [19]. При этом большая эффективность была подтверждена не только при клиническом измерении АД, но и по данным 24-часового мониторинга. Азилсартан обеспечивал надежный контроль АД в пределах нормальных значений в течение 1 сут после приема.

При субанализе полученных данных было выявлено, что азилсартан демонстрирует более выраженное превосходство над другими БРА (валсартаном и олмесартаном) в группе пациентов с нарушениями углеводного обмена и сахарным диабетом 2-го типа [20].

Помимо влияния на АД, в доклинических исследованиях азилсартана были выявлены и другие благоприятные эффекты этого препарата. Известно, что блокада эффектов РААС способствует замедлению прогрессирования метаболических нарушений [21]. Для азилсартана в экспериментальных исследованиях на животных были получены данные о способности повышать чувствительность тканей к инсулину [22]. Показано, что азилсартан в большей степени, чем кандесартан, снижает концентрации глюкозы и жирных кислот в крови у мышей. Кроме того, азилсартан снижает массу жировой ткани и размеры адипоцитов, повышает экспрессию рецепторов PPAR- γ и адипонектина [22]. Все эти данные свидетельствуют о том, что азилсартан может быть эффективен в лечении пациентов с нарушениями углеводного обмена не только за счет контроля АД, но и благодаря своим метаболическим эффектам.

Под эгидой РМОАГ запланировано проведение обсервационной программы по оценке эффективности и переносимости Эдарби (азилсартана медоксомила), которая позволит врачам оценить преимущества использования этого препарата в реальной клинической практике.

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. М., 2013. http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_hypertension.docx
3. Шальнова С.В., Кукушкин С., Маношкіна Е. и др. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врач. 2009; 12: 39–42.
4. Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А. и др. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 г. и ее динамике с 2003 по 2008 г. по трем проведенным мониторингам. М., 2009.
5. Wilson P, D'Agostino R, Sullivan L et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med 2002; 162 (16): 1867–72.
6. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клини. рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. М., 2013. http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_metabolic_syndrome.docx
7. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Влияние числа одновременно встречающихся компонентов метаболического синдрома на тяжесть артериальной гипертензии, распространенность и выраженность поражения органов-мишеней у данных больных. Системные гипертензии. 2011; 3: 47–52.
8. Wong D, Lopez V, L'Italien G et al. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003–2004. Arch Intern Med 2007; 167 (22): 2431–6.
9. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Неконтролируемая артериальная гипертензия – новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология. 2012; 2: 29–35.
10. Чазова И.Е., Фолин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Эпидемиологическая характеристика резистентной и

- неконтролируемой артериальной гипертензии РЕГАТА-ПРИМА. Системные гипертензии. 2010; 3: 34–41.
11. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
12. Леонова МВ, Белоусов ДЮ, Штейнберг ЛЛ и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III. Системные гипертензии. 2010; 1: 8–15.
13. Рогова НВ, Коровина ЕВ, Первий ЕИ и др. Оценка рациональности фармакотерапии артериальной гипертензии в лечебных учреждениях Волгограда. Результаты четвертого этапа «Первого исследования фармакоэпидемиологии артериальной гипертензии, ограниченного Россией» (ПИФАГОР IV). *Вестн. ВолгГМУ*. 2013; 4 (48): 16–7.
14. Чукаева ИИ, Соловьева МВ, Литвинова СН. Место блокаторов рецепторов ангиотензина в лечении артериальной гипертензии согласно последним рекомендациям (2013 г.) Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2013; 4: 27–30.
15. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваск. терапия и профилактика. (Прил. 2). 2008; 7 (6).
16. Ojima M, Igata H, Tanaka M et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336 (3): 801–8.
17. White W, Weber M, Sica D et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011; 57 (3): 413–20.
18. Rakugi H, Enya K, Sugiura K et al. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res* 2012; 35 (5): 552–8.
19. Bönner G, Bakris G, Sica D et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens* 2013; 27 (8): 479–86.
20. White W et al. 22nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension. London 2012.
21. Prasad A, Qinyun A. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1507–12.
22. Iwai M, Chen R, Imura Y, Horiuchi M. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. *Am J Hypertens* 2007; 20: 579–86.

* ———

Уважаемые авторы!

Просим вас высылать рукописи на электронный адрес научного редактора журнала «Системные гипертензии» **Ю.В.Жернаковой (juli001@mail.ru)** либо на электронный адрес редакции (**or@hptmp.ru**).

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 упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ) за исключением размерности величин, традиционно измеряе-

мых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором. Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

4.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

4.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

5. Библиография. Каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляют в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»). Пример: Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом. Журнал: Eur Heart J 1987; 8: 103–13. Книга: М: МедиаСфера, 2009; с. 34–59.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В:» («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

6. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

7. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

8. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

9. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

Права и обязанности сторон

1. Направляя рукопись в редакцию журнала, автор гарантирует, что данная статья не была ранее опубликована и не направлена одновременно в другое издание.

2. Редакция оставляет за собой право в отдельных случаях для соблюдения формата журнала печатать публикации без списка литературы с возможностью получить его в издательстве по e-mail: media@con-med.ru

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и править статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

4. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

5. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

6. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.

7. Рукописи, не принятые к печати, и рецензии на них авторам не возвращаются.