

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Винсент Ван Гог, 1888

Том 12 | №1 | 2015

В номере

Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей

Сочетание артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

Функциональное состояние почек и артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия у больных с метаболическими нарушениями

Значение выбора гипотензивной терапии в коррекции поражений головного мозга

Механизмы формирования артериальной гипертензии у женщин



Системные Гипертензии

2015, Том 12, №1

**Sistemnye gipertenzii =
Systemic Hypertension**

2015, Vol. 12, no. 1

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



**объединённая
редакция**

«Объединённая редакция»

«Ob'edinyonnaya redaktsiya»

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hpmpr.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

ММА «МедиаМедика»

ММА «MediaMedica»

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

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-29-83

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. Барина

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.

Reg. номер: ПИ № ФС77-43440

Общий тираж 20 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 39212.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны
быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.

Информация на сайте www.hpmpr.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. 2015 г.
Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускается без размещения
знака информационной продукции.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР		EDITOR-IN-CHIEF
Чазова И.Е. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА		DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF
Бойцов С.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Остроумова О.Д. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Oiga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Карпов Ю.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Yury A. Karpov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ		RESPONSIBLE SECRETARY
Жернакова Ю.В. (Москва)	Д.м.н.	Yulia V. Zhernakova, MD, PhD (Moscow, Russia)
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ		EDITORIAL BOARD
Галвич А.С. (Казань)	Профессор, д.м.н.	Albert S. Galjavich, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
Кобалава Ж.Д. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Jeanna D. Kobalava, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Кухарчук В.В. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Valery V. Kukharchuk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Мартынов А.И. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Anatoly I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Медведева И.В. (Тюмень)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Irina V. Medvedeva, prof., MD, PhD (Tyumen, Russia)
Наконечников С.Н. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Sergey N. Nakonechnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Недогода С.В. (Волгоград)	Профессор, д.м.н.	Sergey V. Nedogoda, prof., MD, PhD (Volgograd, Russia)
Небиеридзе Д.В. (Москва)	Профессор, д.м.н.	David V. Nebieridze, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ощепкова Е.В. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Elena V. Oshchepkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Подзолков В.И. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Valery I. Podzolkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Чихладзе Н.М. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Novella M. Chikhladze, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Чукаева И.И. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Виигимаа М. (Таллинн, Эстония)	Профессор	Margus Viigimaa, prof. (Tallinn, Estonia)
Доминичак Анна Ф. (Глазго, Шотландия)	Профессор	Anna F. Dominiczak, prof. (Glasgow, Scotland)
Манчиа Дж. (Милан, Италия)	Профессор	Giuseppe Mancia, prof. (Milan, Italy)
Нилссон Петер М. (Мальме, Швеция)	Профессор	Peter M. Nilsson, prof. (Malmö, Sweden)
РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ		EDITORIAL COUNCIL
Карпов Р.С. (Томск)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Rostislav S. Karpov, prof., MD, PhD (Tomsk, Russia)
Кисляк О.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Oksana A. Kislyak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Леонова М.В. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Литвин А.Ю. (Москва)	Д.м.н.	Alexander Yu. Litvin, MD, PhD (Moscow, Russia)
Мартынюк Т.В. (Москва)	Д.м.н.	Tamila V. Martynyuk, MD, PhD (Moscow, Russia)
Невзорова В.А. (Владивосток)	Профессор, д.м.н.	Vera A. Nevzorova, prof., MD, PhD (Vladivostok, Russia)
Никитин Ю.П. (Новосибирск)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Yury P. Nikitin, prof., MD, PhD (Novosibirsk, Russia)
Огарков М.Ю. (Кемерово)	Профессор, д.м.н.	Mikhail Yu. Ogarkov, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург)	Профессор, д.м.н.	Nikita B. Perepech, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)
Петричко Т.А. (Хабаровск)	Профессор, д.м.н.	Tatyana A. Petrichko, prof., MD, PhD (Khabarovsk, Russia)
Поздняков Ю.М. (Жуковский)	Профессор, д.м.н.	Yury M. Pozdnyakov, prof., MD, PhD (Zhukovsky, Russia)
Рогоза А.Н. (Москва)	Профессор, д.б.н.	Anatoliy N. Rogoza, prof., PhD (Moscow, Russia)
Симонова Г.И. (Новосибирск)	Профессор, д.м.н.	Galina I. Simonova, prof., MD, PhD (Novosibirsk, Russia)
Сиренко Ю.Н. (Киев)	Профессор, д.м.н.	Yury N. Sirenko, prof., MD, PhD (Kiev, Ukraine)
Скибицкий В.В. (Краснодар)	Профессор, д.м.н.	Vitaliy V. Skibitskiy, prof., MD, PhD (Krasnodar, Russia)
Скворцова В.И. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Терещенко С.Н. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Туев А.В. (Пермь)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Alexander V. Tuev, prof., MD, PhD (Perm, Russia)
Тюрина Т.В. (Ленинградская область)	Профессор, д.м.н.	Tatyana V. Tyurina, prof., MD, PhD (Leningrad region, Russia)
Шальнова С.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Svetlana A. Shalnova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Шестакова М.В. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Якушин С.С. (Рязань)	Профессор, д.м.н.	Sergey S. Yakushin, prof., MD, PhD (Ryazan, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

НОВОСТИ	
Сартаны в лечении артериальной гипертензии	6
МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ	
Радиочастотная денервация почечных артерий: в ожидании ответов В.А.Григин, Н.М.Данилов, Ю.Г.Матчин, Г.В.Щелкова, И.Е.Чазова	8
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ	
Роль β-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии: что мы знаем сегодня Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова	10
КАРДИОЛОГИЯ	
Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV) М.В.Леонова, Л.Л.Штейнберг, Ю.Б.Белоусов, Д.В.Белявская, О.И.Выдрина, Е.Ю.Пастернак, Д.Ю.Белоусов и группа исследователей	19
Эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом В.В.Скибицкий, А.В.Фендрикова, А.В.Скибицкий, Д.В.Сиротенко	26
Подъем маркеров некроза миокарда у больных с хронической ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и однолетний прогноз О.Ю.Миронова	32
Влияние амлодипина и аторвастатина на вазоактивные медиаторы эндотелия у больных с метаболическим синдромом Н.В.Блинова, В.П.Масенко, И.Е.Чазова	37
Функциональное состояние почек и артериальная гипертензия у коренных и некоренных жителей Горной Шории М.Ю.Огарков, Е.С.Филимонов, Т.А.Мулерова, А.А.Кузьмина	43
Медико-социальные факторы риска развития артериальной гипертензии у работников угольных разрезов Е.В.Индукаева, С.А.Макаров, М.Ю.Огарков	47
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	
Артериальная гипертензия у больных с метаболическими нарушениями: особенности и тактика лечения Ю.В.Жернакова, Г.Х.Шарипова, И.Е.Чазова	52
КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ	
Значение выбора гипотензивной терапии в коррекции поражений головного мозга: от легких когнитивных нарушений до деменции В.Н.Шишкова	58
КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ	
Безопасность применения β-адреномиметиков разной длительности действия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями Ю.А.Долгушева, О.Ю.Агапова, К.А.Зыков, И.Е.Чазова	65
ОБЗОРЫ	
Сочетание артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – проблема номер один современной кардиологической практики О.Д.Остроумова, В.А.Дудаев, В.М.Фомина	70
Центральные и гуморальные механизмы формирования артериальной гипертензии у женщин В.И.Подзолков, А.Е.Брагина, Ю.Н.Родионова, Ю.А.Колода	76
Периндоприл в терапии артериальной гипертензии: повышаем комплаенс Г.С.Аникин, Е.С.Минина, Е.М.Андреевская	83

CONTENTS

NEWS	
Sartans in the treatment of arterial hypertension	6
EXPERT OPINION	
Radiofrequency renal arteries denervation: waiting for reply V.A.Grigin, N.M.Danilov, Yu.G.Matchin, G.V.Shelkova, I.E.Chazova	8
ANTIHYPERTENSIVE THERAPY	
The role of beta-blockers in the treatment of arterial hypertension: what do we know today Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova	10
CARDIOLOGY	
Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV) M.V.Leonova, L.L.Shteinberg, Yu.B.Belousov, D.V.Belyavskaya, O.I.Vydrina, E.Yu.Pasternak, D.Yu.Belousov, analytical group of researchers	19
The efficacy offixed combination of bisoprolol and amlodipine in patients with arterial hypertension, ischemic heart disease and metabolic syndrome V.V.Skibickiy, A.V.Fendrikova, A.V.Skibickiy, D.V.Syrotenko	26
The rise of cardiac biomarkers due to planned PCI and 1-year prognosis in patients with stable coronary artery disease and arterial hypertension O.Yu.Mironova	32
Effects of amlodipine and atorvastatin on endothelial vasoactive mediators in patients with metabolic syndrome N.V.Blinova, V.P.Masenko, I.E.Chazova	37
Functional state of kidneys and arterial hypertension among indigenous and nonindigenous residents of Mountain Shoria M.Yu.Ogarkov, E.S.Filimonov, T.A.Mulerova, A.A.Kuzmina	43
Medical and social risk factors for arterial hypertension in coal miners E.V.Indukaeva, S.A.Makarov, M.Yu.Ogarkov	47
METABOLIC DISTURBANCES	
Patients with arterial hypertension associated with metabolic disorders: characteristics and therapeutic approach Yu.V.Zhernakova, G.H.Sharipova, I.E.Chazova	52
CARDIONEUROLOGY	
The meaning of hypertensive therapy choice in the correction of cerebral affection: from mild cognitive impairment to dementia V.N.Shishkova	58
CARDIOPULMONOLOGY	
Safety of beta-agonists with different duration of action in patients with arterial hypertension and broncho-obstructive diseases Yu.A.Doligusheva, O.Yu.Agapova, K.A.Zykov, I.E.Chazova	65
REVIEWS	
The association of arterial hypertension and ischemic heart disease is the main problem in modern cardiology practice O.D.Ostroumova, V.A.Dudaev, V.M.Fomina	70
Central and humoral mechanisms for arterial hypertension in women V.I.Podzolgov, A.E.Bragina, J.N.Rodionova, J.A.Koloda	76
Treatment with perindopril in patients with arterial hypertension: improving compliance G.S.Anikin, E.S.Minina, E.M.Andreevskaya	83

Сартаны в лечении артериальной гипертензии

Sartans in the treatment of arterial hypertension

По данным последнего эпидемиологического исследования ЭССЕ, в России 48% мужчин и 40% женщин имеют артериальную гипертензию (АГ). Распространенность АГ за последние 6 лет возросла с 40 до 44%, а к 2025 г. прогнозируется увеличение числа людей, страдающих повышенным уровнем артериального давления (АД), до 1,5 млрд. Причинами этого в том числе являются неправильное питание, низкая физическая активность, ведущие к развитию ожирения, а также использование в рационе питания большого количества углеводов, жиров и, как следствие, развитие метаболического синдрома и сахарного диабета. Длительное течение неконтролируемой АГ наряду с ожирением, курением и гиподинамией приводят к значительному повышению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Важно отметить, что необходимо не только диагностировать АГ, но и убедить пациента в необходимости постоянной коррекции данного состояния. В России всего 23% больных контролируют свое АД (в США контроль АД составляет около 50%). Такая ситуация напрямую влияет на частоту развития ССО и, как результат, на качество и продолжительность жизни. Так, к примеру, в Чехии за последние 12 лет смертность от острого нарушения мозгового кровообращения снизилась почти на 60%. Достичь этого удалось, с одной стороны, с помощью образовательной программы, направленной на пропаганду здорового образа жизни и необходимости регулярного наблюдения за своим здоровьем, с другой – благодаря активной работе врача с пациентами: подбору адекватной гипотензивной терапии и повышению степени приверженности пациентов лечению.

«В процессе лечения больных артериальной гипертензией участвуют государство, врач и, несомненно, пациент. При этом вопрос приверженности, то есть желания пациента выполнять рекомендации врача, очень важен, а в нашей стране он имеет решающее значение», – комментирует ситуацию доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, директор Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова И.Е.Чазова.

Сартаны в лечении АГ

В настоящее время существует достаточно большое количество препаратов, направленных на лечение АГ. Выбор препарата основывается на степени тяжести заболевания, наличии или отсутствии сопутствующих заболеваний, осложнениях и степени риска развития ССО. Лекарственные препараты разных классов могут использоваться как в виде монотерапии, так и в разных комбинациях. В качестве препаратов выбора в настоящее время достаточно часто рассматриваются блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны). Расширение показаний к использованию блокаторов рецепторов ангиотензина II основывается на результатах многочисленных клинических исследований. Этот относительно молодой класс гипотензивных препаратов сумел доказать свою эффективность как при изолированной АГ, так и при сопутствующей метаболическому синдрому гипертрофии миокарда левого желудочка, микроальбуминурии/протеинурии, а также при хронической сердечной недостаточности. По данным исследования ЭССЕ, в России за последние 5 лет число пациентов, принимающих сартаны, существенно увеличилось.

«У данных препаратов очень плавное антигипертензивное действие, они не ухудшают профиль артериального давления. Сартаны эффективны при приеме один раз в день, что значительно повышает приверженность терапии. К тому же эти препараты противопоказаны весьма ограниченному кругу пациентов – а именно беременным и планирующим беременность женщинам, а также лицам с двусторонним стенозом почечных артерий, – поясняет профессор И.Е.Чазова. – За счет воздействия на ренин-ангиотензиновую систему сартаны обладают высокими защитными свойствами по отношению к органам-мишеням. Кроме того, они в лучшей степени защищают больного от инсульта, и это единственные препараты, которые позволяют замедлить прогрессирование когнитивных нарушений у наших пациентов».

Больные высокого риска

Определенные трудности в подборе гипотензивной терапии существуют у пациентов с тяжелой АГ, уровень систолического АД у которых превышает 180 мм рт. ст., а диастолического – 100 мм рт. ст., имеющих осложнения со стороны органов-мишеней и высокий и очень высокий риск развития ССО. Таким пациентам требуется комбинированная терапия с первого дня лечения, учитывая имеющуюся сопутствующую патологию. В каждом случае этот вопрос решается индивидуально, однако существуют общие рекомендации по назначению тех или иных комбинаций гипотензивных препаратов.

«Формально, согласно рекомендациям, врач сразу может назначить комбинированную терапию. Однако если речь идет о молодом пациенте, у которого впервые выявлена артериальная гипертензия, можно назначить один препарат, если есть уверенность в его эффективности и безопасности. Но следует пригласить пациента в обозримом будущем на повторный прием и тщательно его обследовать, посмотреть, действительно ли имеется уверенность тенденция к снижению артериального давления, и тогда решить, может ли он находиться на монотерапии или лучше добавить еще один препарат», – советует И.Е.Чазова.

Нон-дипперы и найт-пикеры

В настоящее время одним из методов функциональной диагностики, позволяющих точнее оценить течение заболевания, является суточное мониторирование АД. Этот метод исследования позволяет выявить пациентов с преимущественным повышением АД или недостаточным его снижением в ночные часы, так называемых night-peakers и non-dippers. У таких пациентов нередко можно выявить синдром ночного апноэ, эндокринологическую патологию, рефрактерную к лечению ночную АГ, что в дальнейшем позволит провести дообследование пациента и выбрать тот или иной метод лечения, включая хирургическое вмешательство.

«Сартаны эффективны в плане снижения артериального давления. Не в меньшей, а в ряде случаев и в большей степени, они нормализуют и ночное артериальное давление, – комментирует И.Е.Чазова. – Исходя из нашего опыта, мы можем сказать, что лечение сартанами в большем проценте случаев приводит к нормализации профильного артериального давления. И non-dипперы, как правило, становятся дипперами через несколько недель от начала терапии этими препаратами».

Больные сахарным диабетом

По данным крупнейших международных исследований в области сохранения жизни и здоровья пациентов, страдающих сахарным диабетом, кроме гипогликемической терапии не меньшая роль отводится гипотензивной и гиполипидемической терапии. Поэтому рациональная антигипертензивная терапия имеет для них ключевое значение. При подборе гипотензивной терапии для таких пациентов большое значение имеют метаболическая нейтральность препарата, его максимально пролонгированный эффект и минимальное количество осложнений. Важно учитывать, насколько препарат обладает органопротективными свойствами и способностью влиять на метаболизм углеводов и липидов. Последнее поколение класса сартанов, типичным представителем которого является телмисартан, отвечает перечисленным требованиям и потому широко используется в терапии сочетанной АГ и сахарного диабета. В настоящее время представляет интерес появление нового блокатора рецепторов ангиотензина II – азилсар-

тана медоксомила, отличительной особенностью которого являются дополнительные свойства, в частности воздействие на рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR)*, определяющие метаболизм глюкозы и липидов в клетке.

«Сартаны являются более безопасными препаратами и сопровождаются меньшим числом побочных эффектов. Однако необходимо помнить о противопоказаниях и соблюдать осторожность, если сартаны назначаются в больших дозах вместе с другими препаратами, влияющими на обмен калия, – комментирует И.Е. Чазова. – На данный момент в России и других странах было установлено, что сочетание препаратов из групп, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, то есть сартанов с прямыми ингибиторами ренина и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, крайне нежелательно. Чтобы не дискредитировать этот эффективный класс препаратов, важно не назначать их в неправильных сочетаниях».

*Iwai M. Am J Hypertens 2007; 20: 579–86.

Радиочастотная денервация почечных артерий: в ожидании ответов

В.А.Григин, Н.М.Данилов✉, Ю.Г.Матчин, Г.В.Щелкова, И.Е.Чазова

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

✉ndanilov1@gmail.com

Для цитирования: Григин В.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий: в ожидании ответов. Системные гипертензии. 2015; 1: 8–9.

Radiofrequency renal arteries denervation: waiting for reply

V.A.Grigin, N.M.Danilov✉, Yu.G.Matchin, G.V.Shelkova, I.E.Chazova

Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

✉ndanilov1@gmail.com

For citation: Grigin V.A., Danilov N.M., Matchin Yu.G. et al. Radiofrequency renal arteries denervation: waiting for reply. Systemic Hypertension. 2015; 1: 8–9.

Радиочастотная денервация (РДН) почечных артерий – новый инвазивный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии (РАГ), заболевания, при котором, несмотря на прием 3 и более гипотензивных препаратов в максимальных или максимально переносимых дозах, включающих диуретик, не удается достичь целевых уровней артериального давления. В основе метода лежит абляция сплетений почечных нервов, избыточная активность которых является одним из главных факторов, участвующих в развитии данного патологического состояния. Стоит отметить, что концепция почечной денервации была предложена в 1930–50-х годах, когда после использования полостных операций с иссечением ветвей внутреничных нервов у пациентов со злокачественной артериальной гипертензией (АГ) отмечался стойкий гипотензивный эффект [1–4]. Опубликованные первые оптимистичные результаты использования РДН у больных РАГ в 2009 г. возродили научный интерес к проблеме лечения этого заболевания, а также положили начало целому ряду исследований по изучению эффективности и безопасности РДН [5]. Представленные поздние результаты крупных исследований Symplicity HTN-1 и HTN-2 показали обнадеживающие данные по использованию данного метода в лечении РАГ, что позволило утвердить применение РДН у данной категории больных в европейских и российских рекомендациях по лечению АГ [6, 7]. Однако полученные результаты исследования Symplicity HTN-3 о недостижении первичной конечной точки эффективности, которые были опубликованы в пресс-релизе 9 января 2014 г., а затем и в «New England Journal of Medicine», вызвали бурные дискуссии в медицинском сообществе о целесообразности дальнейшего использования денервации почечных артерий в клинической практике [8–10]. Эксперты в области РДН в настоящий момент пытаются проанализировать полученные противоречивые данные в этих исследованиях. Первая оценка результатов показала, что интервенционные хирурги, проводящие процедуру, обладали недостаточным опытом использования данного оборудования, а некоторые выполняли операцию впервые [8]. В свою очередь, несмотря на кажущуюся техническую простоту выполнения РДН, используемый в этих исследованиях однополярный радиочастотный катетер первого поколения, а также индивидуальная особенность анатомии почечных артерий требуют от оперирующей бригады определенного опыта и навыков. Ретроспективный анализ ангиографических записей РДН показал, что в большинстве случаев денервация артерий была неполной, т.е. абляция дистальных сегментов сосудов, где предположительно расположено наиболее плотное скопление почечных нервов, проводилась не во всех слу-

чаях [11–13]. Основываясь на своем немалом практическом опыте применения данного катетера, хочется также отметить, что не всегда удается правильно оценить позиционирование радиочастотного электрода в просвете сосуда, и основной причиной этому служит сложная анатомия почечных артерий, не позволяющая полноценно использовать навигационную часть катетера. Для достижения полноты охвата проводимых абляций в настоящее время используются разнообразные типы мультиэлектродных катетеров, об эффективности которых получены первые оптимистичные результаты [14]. К другим возможным причинам неудачи Symplicity HTN-3 эксперты относят неоптимальный дизайн исследования на фоне переоцененных результатов предыдущих работ, неправильный отбор кандидатов для процедуры, а также сложность контроля режима приема лекарственных препаратов у пациентов в послеоперационном периоде наблюдения. Кроме того, не до конца ясен вопрос с критериями эффективности процедуры, используемыми в настоящее время, а также критериями избыточной активности симпатической нервной системы на этапе отбора больных – определение мышечной симпатической активности и почечного спилловера норадреналина, которые доступны не во всех специализированных научных центрах. Согласно последним данным, несколько прояснился вопрос реиннервации почечных нервов после РДН, беспокоивший исследователей со времен появления процедуры. В нескольких работах на животных установлено, что через некоторое время после денервации почечных артерий отмечается восстановление функции почечных нервов [15–17]. По-видимому, регенерация почечных нервов возможна и у человека, тем более в случаях с неполной денервацией. Предвосхищая этот факт, в литературе уже описаны случаи повторной РДН с хорошим послеоперационным гипотензивным эффектом, однако безопасность подобных повторных вмешательств не изучена [18]. Помимо прямого назначения, существует успешный опыт применения метода РДН в лечении хронического болевого синдрома при аутосомно-доминантном поликистозе почек [19].

Подводя промежуточный итог, основываясь на анализе имеющихся в настоящий момент в литературе данных, в том числе результатах Global Symplicity Registry, можно отметить, что процедура РДН является безопасным и эффективным методом лечения РАГ с противоречивой доказательной базой. Выявление предикторов эффективности процедуры, оптимальный междисциплинарный подход к отбору кандидатов и усовершенствование техники выполнения РДН позволяют с оптимизмом смотреть на результаты будущих исследований, а также дают возможность по-новому взглянуть на патогенез многих сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература/References

- Keith NM, Wagener HP, Kemohan JW. Arch Int Med 1928; 41: 141.
- Bradford C. The effects of progressive sympathectomy on blood pressure. Am J Physiol 1931; 592–6.
- Peet MM, Woods WW, Braden S. The surgical treatment of hypertension. JAMA 1940; 115: 1875.
- Smithwick RH. Technique for splanchnic resection for hypertension; preliminary report, Surgery 1940; 7: 10 (Jani).
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009; 373 (9671): 1275–81.
- Symlicity HTN-1 Investigators. Hypertension 2011; 57: 911–7.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA et al. Symlicity HTN-2 Investigators. Lancet 2010; 376: 1903–09.
- Bhatt D, Kandzari D, O'Neill W et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. New Engl J Med 2014; 370: 1393–401.
- Persu A, Jin Y, Fadlelmula FE et al. Renal denervation in treatment-resistant hypertension: a reappraisal. Curr Opin Pharmacol 2015; 21C: 48–52.
- Shaw JA, Warren JL. Resistant hypertension and renal denervation where to now? Cardiovasc Ther 2015; 33 (1): 9–14.
- Oldham JB. Denervation of the kidney. Hunterian Lecture of the Royal College of Surgeons, England. 9th March, 1950. Ann R Coll Surg Engl 1950; 7: 222–45.
- Sakakura K, Ladich E, Cheng Q et al. Anatomical distribution of human renal sympathetic nerves: pathological study. J Am Coll Cardiol 2014; 63.
- Kandzari D. Lecture on behalf of the Symlicity HTN-3 Investigators. Symlicity HTN-3 Trial: analysis of potentially confounding factors. Paris; EuroPCR, 2014.
- Sievert H, Schofer J, Ormiston J et al. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. EuroIntervention 2014; 10-online publish-ahead-of-print. December 2014.
- Booth LC, Nishi EE, Yao ST et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. Hypertension 2015; 65 (2): 393–400.
- Mulder J, Hökfelt T, Knuepfer MM, Kopp UC. Renal sensory and sympathetic nerves reinnervate the kidney in a similar time-dependent fashion after renal denervation in rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2013; 304 (8): R675–82.
- Rousselle S, Hart R, Hemming K et al. Evaluation of the Acute and Long Term Renal Artery Re-Innervation Attempt Response Following Radiofrequency Catheter-Based Renal Nerve Ablation in a Swine Model: An Immunohistochemical Characterization. Washington; TCT, 2014.
- Girerd X, Rosenbaum D, Montalescot G et al. Efficacy of ultrasound renal denervation procedure in a patient with elevated blood pressure levels one year after initial radiofrequency renal denervation. Milan; ESH, 2013.
- Casteleijn NF, de Jager RL, Neeleman MP et al. Chronic kidney pain in autosomal dominant polycystic kidney disease: a case report of successful treatment by catheter-based renal denervation. Am J Kidney Dis 2014; 63 (6): 1019–21.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григин Владимир Алексеевич – аспирант отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Данилов Николай Михайлович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: ndanilov1@gmail.com

Матчин Юрий Георгиевич – д-р мед. наук, рук. лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях научно-диспансерного отдела ФГБУ РКНПК

Щелкова Галина Владимировна – аспирант отдела гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

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

Этой статьей мы открываем раздел, в котором будем обсуждать место разных классов антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертензии, историю их создания, клинического применения и, наконец, их позиции в лечении артериальной гипертензии в настоящее время.

Роль β -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии: что мы знаем сегодня

Ю.В.Жернакова[✉], И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

β -Адреноблокаторы представляют собой один из самых универсальных классов препаратов, назначаемый при разных сердечно-сосудистых заболеваниях, и в то же время самый обсуждаемый в последние несколько лет в связи с появлением ряда публикаций с критическими замечаниями и исключением этого класса препаратов из группы приоритетных для лечения артериальной гипертензии (АГ), как, например, это произошло в Великобритании и США. Однако национальные рекомендации по диагностике и лечению АГ, а также рекомендации Европейского общества по гипертензии сохраняют свои позиции относительно β -адреноблокаторов, включая их на равных в список 5 основных классов антигипертензивных препаратов для лечения АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, β -адреноблокаторы.

✉juli001@mail.ru

Для цитирования: Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Роль β -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии: что мы знаем сегодня. Системные гипертензии. 2015; 1: 10–18.

The role of beta-blockers in the treatment of arterial hypertension: what do we know today

Yu.V.Zhernakova[✉], I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex, Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Beta adrenergic receptor blocking agents are one of the multi-function classes of the drugs, prescribing to treat various cardio-vascular diseases, and at the same time, this class have been mostly discussing for several years due to the number of publications with the critical comments and rule this class of drugs out from priority groups for the treatment of arterial hypertension (AH), as, for example, it took place in the United Kingdom and the United States. However, national guidelines for the diagnosis and treatment of arterial hypertension (AH), as well as the guidelines from the European Society of Hypertension keep the same position on the β -blockers, including them on equal ground with list of 5 major classes of antihypertensive drugs to treat AH.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, beta adrenergic receptor blocking agents.

✉juli001@mail.ru

For citation: Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. The role of beta-blockers in the treatment of arterial hypertension: what do we know today. System Hypertension. 2015; 1: 10–18.

β -Адреноблокаторы (β -АБ) относятся к так называемым «старым» препаратам, применяемым для лечения артериальной гипертензии (АГ), с ними проводятся сравнительные исследования «новых» классов антигипертензивных препаратов (АП), таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и/или блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА).

Официальная дата открытия адренорецепторов приходится на 1948 г., когда Раймондом Алквистом (Raymond P.Ahlquist) была предложена гипотеза о существовании 2 типов рецепторов (α и β), за счет которых реализуются эффекты катехоламинов [1]. Как он написал позднее, к моменту публикации его теории уже были известны 3 класса адренергических средств (α -адреноблокаторы и стимуляторы, β -адреномиметики), 4-й класс – β -АБ был предсказан, но появился лишь через 10 лет.

Первые β -АБ обладали выраженными свойствами частичного агониста, вызывали тяжелые побочные эффекты и не могли использоваться в клинике. Лишь в 1962 г. был синтезирован пропранолол, который считается первым конкурентным β -АБ, нашедшим клиническое применение. Позже, в 1967 г., A.Lands и соавт. открыли подтипы β_1 - и β_2 -адренорецепторов, в результате чего была разработана концепция селективной (избирательной) β_1 -адреноблокады [2]. За эти работы в 1988 г. профессор J.Black получил Нобелевскую премию. С тех пор на рынок успешно выведено более 20 β -АБ;

по распространенности и простоте применения они могут соперничать с ацетилсалициловой кислотой. В 2001 г. Mylan Laboratories выкупила лицензию у Janssen Pharmaceutica N.V. на производство небиволола – это последний β -АБ, который дополнительно обладает способностью вызывать вазодилатацию за счет высвобождения оксида азота. β -АБ стали традиционным медикаментом для большинства больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

β -АБ можно разделить на подгруппы в зависимости от их фармакодинамических особенностей или специфических фармакокинетических качеств (табл. 1). К ним относятся селективность по отношению к подтипам рецепторов (β_1 и β_2), внутренняя симпатомиметическая активность (т.е. их действие как частичного агониста), сочетанное действие на α -адренорецепторы, способность растворяться в воде и липидах (гидрофильность и липофильность), продолжительность действия. Необходимо отметить, что для β -АБ в меньшей степени характерно так называемое группа-специфическое качество из-за большой вариабельности их эффектов.

β_1 -Селективные β -АБ имеют существенные преимущества перед неселективными, поскольку они в значительно меньшей степени повышают периферическое сопротивление сосудов, больше угнетают вазоконстрикторную реакцию на катехоламины, реже вызывают гипогликемию у больных сахарным диабетом (СД) и синдром отмены.

Считается, что β_1 -селективные β -АБ более безопасны у больных с obstructивными заболеваниями легких, оказывают минимальное действие в отношении липидного обмена. Высказывается мнение, что антигипертензивное действие селективных β -АБ превышает таковое неселективных. В настоящий момент среди доступных β -АБ наибольшей β_1 -селективностью обладают бисопролол и небиволол, индекс кардиоселективности которых в разы превосходит этот показатель для часто используемого в России атенолола.

Ряд β -АБ обладает дополнительными фармакологическими свойствами, среди которых следует отметить наличие внутренней симпатомиметической активности, т.е. способности к одновременной блокаде и стимуляции β -адренорецепторов, а также наличие вазодилатирующей активности (карведилол, небиволол).

Существенное значение имеет растворимость β -АБ в средах, в зависимости от которой выделяют гидрофильные (атенолол, надолол, соталол), липофильные (метопролол, бетаксол, пропранолол и др.) и амфотропные препараты (бисопролол). Для липофильных β -АБ характерны: высокая биодоступность, быстрое всасывание, достаточно короткий период полувыведения, а также способность проникать в центральную нервную систему (ЦНС). Следует принимать во внимание, что липофильные β -АБ подвергаются метаболизму в печени с участием цитохрома CYP 2D6. Указанный механизм исключительно чувствителен к метаболическому статусу и влиянию конкурентных агентов, имеющих аналогичный путь метаболизма. Эти факторы способствуют нестабильности концентрации препаратов, что особенно актуально у пожилых пациентов, для которых характерна низкая толерантность к колебаниям концентрации [2]. Помимо этого, липофильные β -АБ способны взаимодействовать с рядом препаратов, вследствие чего имеют большую частоту побочных эффектов со стороны ЦНС. В противоположность этому гидрофильные β -АБ хуже абсорбируются, имеют больший период полувыведения и экскретируются почками, что в условиях почечной дисфункции, типичной для пациентов старших возрастных групп, может быть причиной повышения концентрации [2].

Особыми свойствами обладает бисопролол (Конкор), который, растворяясь и в жирах, и в воде, относится к категории амфотропных препаратов. Бисопролол имеет два пути элиминации – почечную экскрецию и печеночный метаболизм, что обеспечивает большую безопасность применения этого β -АБ у больных с сопутствующими поражениями печени и почек, пожилых больных, а

также низкий риск взаимодействия с такими лекарственными препаратами, как циметидин, барбитураты, фенитоин, рифампицин и др. Однако благодаря способности растворяться в жирах для бисопролола характерны высокая биодоступность и фармакодинамические преимущества липофильных β -АБ.

Антигипертензивное действие β -АБ опосредуется разными механизмами: под их влиянием уменьшаются сердечный выброс и частота сердечных сокращений (ЧСС), β -АБ влияют на ренин-ангиотензиновую систему (РАС), снижая уровень ренина (на 60%). В первые недели лечения на фоне приема β -АБ, как правило, развивается блокада периферических β_2 -адренорецепторов с повышением периферического сосудистого сопротивления, однако в последующем тонус сосудов возвращается к исходному уровню или даже снижается. Уменьшение периферического сопротивления сосудов имеет важное значение в поддержании гипотензивного эффекта β -АБ [3].

Наряду с диуретиками β -АБ стали первыми препаратами, при лечении которыми было доказано, что антигипертензивная терапия (АГТ) уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных АГ. В настоящее время в соответствии с российскими (2013 г.) и европейскими рекомендациями (2013 г.) по диагностике и лечению АГ β -АБ по-прежнему входят в состав 5 основных классов АГП в качестве равноценного выбора для стартовой терапии. В качестве ограничения для применения β -АБ фигурирует использование комбинации β -АБ и диуретика у пациентов с метаболическим синдромом и СД типа 2 [4].

Однако авторы некоторых других рекомендаций, в частности британских рекомендаций Национального института совершенствования клинического мастерства (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) 2006 г., исключили β -АБ из препаратов 1-го ряда для лечения АГ, что вызвало многочисленные дискуссии. Эта позиция сохранена и в последней версии рекомендаций (NICE, 2011) [5]. Согласно этим рекомендациям лечение пациентов с АГ следует начинать или с ИАПФ, или с антагонистов кальция (АК), затем их комбинировать и добавлять диуретики, только после этого могут назначаться β -АБ. В рекомендациях Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению АГ (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC 8) от 2014 г. авторы заявили, что только 4 класса АГП: ИАПФ, сартаны, АК или тиазидные диуретики – являются разумным выбором для старта АГТ

Таблица 1. Классификация β -АБ

	Свойства	Препарат
Соотношение β_1 -/ β_2 -рецепторов	Неселективные	Пропранолол, тимолол, пиндолол, надолол, соталол, окспренолол, алпренолол
	β_1 -Селективные	Атенолол, бисопролол, метопролола сукцинат, ацебутолол, целипролол, бетаксол, эсмолол
Мембраностабилизирующее действие	С дополнительным вазодилатирующим эффектом	Лабеталол, карведилол, небиволол
	С мембраностабилизирующим действием	Пропранолол, лабеталол, ацебутолол, метопролол, пиндолол
Внутренняя симпатомиметическая активность	С внутренней симпатомиметической активностью	Окспренолол, пиндолол, ацебутолол
	Без внутренней симпатомиметической активности	Пропранолол, надолол, тимолол, соталол, карведилол, метопролол, атенолол, бетаксол, бисопролол, небиволол
Растворимость в жирах и воде	Жирорастворимые	Надолол, соталол, ацебутолол, атенолол, бетаксол, целипролол, бисопролол
	Водорастворимые	Атенолол, бисопролол
Пути элиминации	Выводятся печенью	Метопролол, бетаксол, пропранолол, окспренолол, лабеталол, карведилол
	Выводятся почками	Атенолол, надолол
	Выводятся двумя путями	Ацебутолол, пиндолол, соталол, тимолол, бисопролол

[6]. Рекомендации американского и международного обществ по гипертонии (American Society of Hypertension/International Society of Hypertension, ASH/ISH) выделили ИАПФ или БРА для больных в возрасте до 60 лет и АК или тиазидные диуретики для больных старше 60 лет, тогда как β -АБ вовсе не были включены в перечень рекомендуемых лекарственных средств для лечения неосложненной АГ [7].

Что же послужило причинами, по которым возникли ограничения в использовании β -АБ? Во-первых, появились данные метаанализов, в которых демонстрируется, что β -АБ хуже, чем другие АГП, уменьшают частоту возникновения ССО; во-вторых, считается, что β -АБ не снижают центральное артериальное давление (АД) и не влияют на жесткость артерий; в-третьих, под влиянием β -АБ нарушается липидный и углеводный обмен; в-четвертых, β -АБ вызывают побочные явления, которые могут влиять на качество жизни пациентов с АГ.

Неоднозначное отношение к использованию β -АБ в лечении неосложненной АГ, основанное на множестве разнообразных данных, способных поставить под сомнение полезность и даже обвинить во вреде целый класс прекрасно зарекомендовавших себя препаратов, нуждается в подробном анализе.

Начиная с 1998 г. были опубликованы результаты ряда метаанализов, которые основывались в первую очередь на данных исследований MRCold, ASCOT и LIFE [9–11] и свидетельствовали, что β -АБ малоэффективны в предупреждении сердечно-сосудистых событий в сравнении с другими АГП. В 2009 г. F.Messerli и соавт. были опубликованы результаты еще одного метаанализа, в котором говорилось об увеличении риска возникновения СД на фоне терапии диуретиками и β -АБ. Согласно этому метаанализу β -АБ увеличивают риск возникновения СД на 4% по сравнению с плацебо и на 31% – по сравнению с другими АГП, аналогичные данные были получены W.Elliott и P.Meuer, подтверждающие увеличение риска СД на фоне приема β -АБ на 25% [12]. Таким образом, оказалось, что β -АБ достоверно не влияют ни на общую, ни на сердечно-сосудистую смертность, ни на частоту развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с другими АГП, в связи с чем авторы сделали выводы, что β -АБ отрицательно влияют на метаболизм и неэффективны в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений.

Проведенный британскими исследователями в 2007 г. анализ «эффективность–стоимость» показал нецелесообразность назначения β -АБ больным АГ ввиду их невысокой способности предупреждать негативные события и более высокой стоимости в сравнении с диуретиками [13]. В основу рекомендаций NICE легли убеждения о необходимости назначения дорогостоящих, но высокоэффективных ИАПФ и АК, а также относительно эффективных, но отличающихся низкой стоимостью диуретиков; как мы уже говорили выше, эти положения сохраняются в британских рекомендациях и по сей день [5]. Примечательно, что в данном анализе негативное влияние β -АБ проявлялось лишь увеличением частоты возникновения СД (табл. 2).

Относиться к этим выводам стоит внимательно, но с долей здоровой критики. В первую очередь необходимо обратить внимание на то, что такие крупные исследования, как ASCOT-BPLA и LIFE, которые легли в основу представленных метаанализов, характеризовались дизайном с ранним использованием комбинированной терапии, так что подавляющее большинство пациентов, рандомизированных к получению β -АБ, фактически получали комбинацию β -АБ с диуретиком. В исследовании ASCOT в конце наблюдения монотерапию амлодипином получали лишь 15% больных, а монотерапию ателололом – лишь 9%, т.е., по сути, сравнивались группы амлодипин + периндоприл и ателолол + бендрофлуметиазид. Кроме того, исследование LIFE проводилось у селективной группы пациентов с четкими признаками гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и его результаты никак не могут распространяться на всю популяцию больных АГ.

С позиций строгой доказательной медицины нельзя трактовать все исследования, «компрометирующие» β -АБ как однозначное поражение. Например, исследование INVEST [14], которое также часто упоминается в ряду поставивших под сомнение актуальность β -АБ, основано на начальной терапии β -АБ, дополненной у большинства пациентов тиазидным диуретиком. В этом исследовании комбинация ателолола с гидрохлоротиазидом ничем не отличалась по влиянию на первичную конечную точку (смерть от любой причины, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) от комбинации АК верапамила и ИАПФ трандолаприла. В исследовании ASCOT-BPLA также терапия, основанная на β -АБ, и терапия, основанная на АК, в равной степени снижали частоту развития первичной конечной точки (фатальные исходы, связанные с ишемической болезнью сердца – ИБС, и нефатальный ИМ). Статистически значимой была разница по предотвращению осложнений АГ, прежде всего развития СД и инсульта.

Проведенные в последние годы метаанализы, обобщившие влияние различных АГП на исходы АГ, по-разному оценили роль β -АБ в лечении АГ. Значительно реже стали высказываться против β -АБ после публикации данных наибольшего метаанализа по сравнению разных АГП (см. рисунок), включавшего 147 исследований и 958 тыс. пациентов [15]. Указывалось, что все классы одинаково уменьшают риск развития осложнений при одинаковом снижении АД. β -АБ имеют преимущества в предупреждении коронарных событий у больных с ИБС – снижение риска на 29% против 15% на фоне других АГП. Положительный эффект β -АБ был ограничен несколькими годами после ИМ: на 31% снижался риск у лиц, недавно перенесших инфаркт, по сравнению с 13% у лиц с ИБС, но без недавнего инфаркта. При исключении исследований, в которых изучали β -АБ у больных с ИБС, оказалось, что снижение систолического (САД)/диастолического АД на 10/5 мм рт. ст. на фоне всех АГП приводит к уменьшению риска коронарных событий на 22% и инсульта – на 41%, что было сопоставимо с расчетами по ожидаемому снижению риска на 25 и 36% соответственно для коронарных событий и инсульта и свидетельствовало о роли именно снижения АД в предупреждении осложнений. При этом β -АБ сохраняли достоверное влияние на снижение частоты

Таблица 2. Относительный риск развития неблагоприятных событий на фоне приема различных классов АГП. Адаптировано из NICE/British Hypertension Society, 2007 г.

	Тиазидные диуретики	β -АБ	АК	ИАПФ/БРА
Нестабильная стенокардия	0,983	0,984	0,881	0,970
ИМ	0,780	0,855	0,796	0,816
Диабет	0,965	1,137	0,806	0,720
Инсульт	0,690	0,851	0,656	0,731
СН	0,530	0,761	0,731	0,642
Смерть	0,910	0,939	0,883	0,902

ты развития инсульта. Таким образом, этот метаанализ подтвердил то, что отказываться от β -АБ не следует они оказывают защитное сердечно-сосудистое действие, кроме того, имеют дополнительные преимущества при назначении больным с ИБС после ИМ.

Однако в октябре 2012 г. в журнале Американской медицинской ассоциации S.Bangalore и соавт. опубликовали результаты исследования Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH), в котором ставилось под сомнение использование β -АБ даже у пациентов с ИБС без сердечной недостаточности (СН) [16]. Данное исследование представляло собой реестр из 44 708 пациентов, 14 043 (31%) из которых имели в прошлом ИМ, 12 012 (27%) – документированную ИБС, но без инфаркта в анамнезе, у 18 653 (42%) были только факторы риска. Оказалось, что в частоте развития событий не было разницы между группами принимавших и не принимавших β -АБ в подгруппах с ИБС, а у пациентов с наличием только факторов риска частота осложнений была даже выше на фоне приема β -АБ, в связи с чем были высказаны сомнения в необходимости назначения β -АБ пациентам с хронической ИБС без ИМ в анамнезе.

В этом же 2012 г. опубликован последний метаанализ экспертов Кохрановского сотрудничества (табл. 3), во многом повторивший результаты метаанализа тех же авторов 2006 г. Согласно этому метаанализу β -АБ действительно могут уступать некоторым классам АГП по показателям общей смертности и частоте сердечно-сосудистых событий – ССС (АК), по инсультам (АК и ИАПФ) и равноценны АК, ИАПФ и диуретикам по ИБС [17].

Еще одним возможным недостатком исследований, приведенных в качестве негативных в отношении β -АБ, может быть использование атенолола как препарата сравнения. Как известно, β -АБ являются достаточно неоднородной группой препаратов: они сильно различаются между собой по продолжительности действия, селективности эффекта в отношении β_1 -адренорецепторов, наличию дополнительных свойств. Поэтому вряд ли можно с уверенностью утверждать, что выводы упомянутых выше метаанализов можно распространять на все β -АБ. Однако современные селективные β -АБ (бисопролол, небиволол и др.) не использовались в крупных контролируемых рандомизированных исследованиях у больных АГ. В небольших и краткосрочных исследованиях высокоселективные β -АБ зарекомендовали себя при АГ с наилучшей стороны, в первую очередь в плане их хорошей переносимости и удобства применения (1 раз в сутки). Что касается атенолола, то, критикуя этот АГП, не следует забывать его весомую доказательную базу в виде исследования UKPDS (United Kingdom Hypertension in Diabetes Study), в котором продемонстрировано его положительное влияние на вероятность ССО у больных АГ и СД, причем по этому действию атенолол по крайней мере не уступал ИАПФ каптоприлу [18], а также в виде исследования INVEST, о котором упоминалось выше [14]. Очень мало данных об эффективности β -АБ с вазодилатирующими свойствами, благодаря которым влияние на прогноз может отличаться от других β -АБ. В дальнейшем нужны рандомизированные клинические исследования у пациентов с АГ (без ИБС) по оценке влияния β -АБ на все конечные точки по сравнению с другими классами АГП, по сравнению β -АБ между собой и по оценке у пожилых и молодых.

В любом случае вышеупомянутые метаанализы, основанные на изучении АГТ, инициированной с β -АБ, хорошо иллюстрируют трудности, присущие многим исследованиям, в которых комбинированная терапия препятствует оценке свойств отдельных ее компонентов.

Еще одним камнем преткновения, препятствующим единодушию в оценке влияния β -АБ на ССС, является отсутствие систематического анализа возможной роли меньшего снижения АД на терапии β -АБ в тех исследованиях, в которых они в недостаточной степени препятствовали развитию инсульта. Например, данные ASCOT

по инсульту в метарегиессионном анализе Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration проясняют, что отношение рисков очень близко к ожидаемому вследствие различия САД на 2,7 мм рт. ст. между лечением комбинацией β -АБ+диуретик и АК+ИАПФ. В целом, однако, β -АБ не являются систематически менее эффективными по отношению к другим АГП в части их способности снижать АД. Анализ более 40 тыс. пациентов с АГ под влиянием монотерапии разными классами АГП показал некоторое превосходство терапии β -АБ [19] в снижении плечевого АД, но не центрального. Ряд авторов высказывают сомнения в эффективности β -АБ снижать число неблагоприятных ССС именно вследствие недостаточного снижения ими центрального АД. В популяционном исследовании STRONG было показано, что именно центральное АД имеет большее прогностическое значение: увеличение центрального пульсового АД на 10 мм рт. ст. приводит к достоверному увеличению риска осложнений на 23%, в то время как увеличение пульсового АД на плечевой артерии на те же 10 мм рт. ст. недостоверно ассоциируется с увеличением осложнений [20].

В исследовании ASCOT было продемонстрировано, что разные препараты при одинаковом снижении АД на плечевой артерии по-разному снижают центральное АД. Препараты, которые вызывают периферический спазм артерий, в частности β -АБ, способствуют увеличению амплитуды отраженной волны (волны, движущейся в обратном направлении от прямой пульсовой волны, возникающей вследствие ее отражения от места изгиба артерий, сужения, спазма и т.д.) и увеличивают давление прироста (давление, возникающее в результате суммации пульсовых волн прямой и отраженной в систолу), вызывая дополнительную нагрузку на сердце. Кроме того, увеличение давления прироста может происходить за счет удлинения систолы в результате снижения ЧСС на фоне применения β -АБ. Уменьшение ЧСС на 10 уд/мин, согласно исследованию ASCOT, обеспечивает повышение центрального САД на 3 мм рт. ст. и индекса прироста (отношение давления прироста к пульсовому АД, выраженное в процентах) – на 2,5% [21, 22]. Подтверждением отрицательного влияния β -АБ на давление прироста являются результаты метаанализа H.Charlotte и соавт., в котором продемонстрировано, что β -АБ – единственный класс АГП, ассоциирующийся с увеличением индекса прироста (отношение давления прироста к пульсовому АД, выраженное в процентах) по сравнению с плацебо [23].

Это наблюдение нуждается в подтверждении, хотя его реальное воздействие на АГТ может быть небольшим, потому что разница между периферическим и центральным АД, как известно, уменьшается в старшем возрасте [24, 25], когда АГ больше всего распространена.

Кроме того, рядом исследований показано, что β -АБ по степени снижения скорости распространения пульсовой волны достоверно не уступают ни АК, ни диуретикам, ни ИАПФ. Поэтому если β -АБ хорошо снижают АД (достигается целевой уровень), то они положительно влияют и на жесткость артерий. β -АБ с вазодилатирующими свойствами

Относительный риск коронарных событий на фоне лечения β -АБ и другими АГП.

	Число исследований	Число пациентов	Относительный риск (95% доверительный интервал)
Исследования с β-АБ			
• С ИБС:	37	2524	■ 0,71 (0,66–0,78)
– после острого инфаркта	27	5155	■ 0,69 (0,62–0,76)
– хроническая ИБС	11	369	■ 0,87 (0,71–1,06)
• Без ИБС	6	851	■ 0,89 (0,78–1,02)
Исследования без β-АБ			
• С ИБС	37	5834	■ 0,85 (0,79–0,91)
• Без ИБС	24	3217	■ 0,84(0,79–0,90)
Все исследования без β-АБ у больных с ИБС	64	9417	■ 0,85 (0,81–0,89)

■ Препарат лучше ■ Плацебо лучше

Таблица 3. Сравнение эффективности β -АБ с плацебо и другими классами АГП (адаптировано из метаанализа Кохрановского сотрудничества, 2012)

Событие, группа сравнения	Число исследований	Число участников	Влияние, 95% доверительный интервал
Плацебо или отсутствие лечения			
• Общая смертность	4	23613	
• Коронарные события	4	23613	0,99 (0,88–1,11)
• Инсульт	4	23613	0,93 (0,81–1,07)
• Сердечно-сосудистая смертность	4	23613	0,80 (0,66–0,96)*
• Сердечно-сосудистая заболеваемость	4	23613	0,93 (0,80–1,09)
• Отмена из-за НЯ	3	-	0,88 (0,79–0,97)
– Окспренолол	1	6357	0,95 (0,87–1,04)
– Атенолол или пропранолол	2	16372	6,35 (3,94–10,22)
Диуретики			
• Общая смертность	5	18241	1,04 (0,91–1,19)
• Коронарные события:	4	18135	1,12 (0,82–1,54)
– <65 лет	3	15952	0,97 (0,81–1,17)
– >65 лет	1	2183	1,63 (1,15–2,32)
• Инсульт:	4	18135	1,17 (0,65–2,09)
– кардиоселективные	3	9435	0,92 (0,55–1,54)
– неселективные	1	8700	2,28 (1,31–3,95)
• Сердечно-сосудистая смертность	3	17452	1,09 (0,90–1,32)
• Сердечно-сосудистая заболеваемость	4	18135	1,13 (0,99–1,28)
• Отмена из-за НЯ	3	11566	1,69 (0,95–3,00)
АК			
• Общая смертность	4	44825	1,07 (1,00–1,14)
• Коронарные события	3	44167	1,05 (0,96–1,15)
• Инсульт	3	44167	1,24 (1,11–1,40)
• Сердечно-сосудистая смертность	4	44825	1,15 (0,92–1,46)
• Сердечно-сосудистая заболеваемость	2	19915	1,18 (1,08–1,29)
• Отмена из-за НЯ	2	21591	1,20 (0,71–2,04)
Блокаторы РАС			
• Общая смертность	3	10828	1,10 (0,98–1,24)
• Коронарные события	2	9951	0,90 (0,76–1,06)
• Инсульт	2	9951	1,30 (1,11–1,53)
• Сердечно-сосудистая смертность	3	10828	1,09 (0,92–1,29)
• Сердечно-сосудистая заболеваемость:	3	10828	1,00 (0,72–1,38)
– ИАПФ	2	1635	0,81 (0,63–1,04)
– БРА	1	9193	1,16 (1,04–1,30)
• Отмена из-за НЯ	2	9951	1,41 (1,29–1,54)

Примечание. НЯ – нежелательные явления; * данные достоверны.

ми обладают дополнительными положительными эффектами (влияние на эластические свойства емкостных сосудов, функцию эндотелия, уменьшение периферической вазоконстрикции), которые нивелируют эффект уменьшения ЧСС и препятствуют негативному влиянию на индекс прироста. Небиволол в дозах, вызывающих такое же снижение АД, как атенолол, урежает сердечный ритм значительно меньше [26] и из-за меньшей брадикардии в сочетании с периферической вазодилатацией позитивно влияет на центральное АД в сравнении с атенололом [27].

В том случае если у пациента АГ сочетается с ИБС, СН, систолической дисфункцией, нарушениями ритма, то нет ни одного метаанализа или исследования, которые бы показали, что β -АБ назначать в этой ситуации не следует.

Нет сомнения, что β -АБ (преимущественно неселективные), так же как и диуретики (особенно при их сочетании с β -АБ), имеют неблагоприятные метаболические эффекты и способствуют возникновению СД [12, 28], особенно у пациентов с метаболическим синдромом или нарушениями углеводного обмена [29–31]. Наиболее часто негативное влияние β -АБ опосредуется их гемодинамическими эффектами. В норме скелетные мышцы являются основными потребителями глюкозы, если нарушено их кровоснабжение (а это возможно, когда β -АБ вызывают периферический вазоспазм), то они не усваивают глюкозу, развивается инсулинорезистентность и уровень ее в крови повышается. Назначение селективных β -АБ в обычных дозах мало влияет на этот процесс. Кроме того, лечение β -АБ может также влиять на секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. β -АБ способны подавлять первую фазу секреции инсулина, возможно, посредством угнетения β_2 -опосредованного высвобождения инсулина.

Значимость влияния β -АБ на метаболические показатели и развитие СД также может быть была преувеличена

из-за способа получения результатов проспективных исследований, ограничившихся анализами изменений глюкозы плазмы или антидиабетическими предписаниями пациентам, первоначально не имеющим СД (или с глюкозой крови ниже 7,0 ммоль/л). Действительно, недавний анализ данных 3,8-летнего исследования ELSA показал, что новые случаи СД у пациентов исходно без диабета в конце исследования не подтверждались. Однако общий баланс был положительным для впервые возникшего СД [31]. Кроме того, все еще неясно, несет ли вызванный препаратом СД тот же самый отрицательный прогноз, что и естественно возникший. Некоторые авторы показали, что пациенты с новыми случаями СД, развившегося на фоне применения β -АБ, не имели более высокой частоты ССС как во время исследования, так и в течение нескольких лет после него [32, 33], тогда как другие подчеркивали противоположные заключения [33–36]. Кроме того, β -АБ, обладающие высокой селективностью в отношении β_1 -адренорецепторов, не только не приводят к развитию СД, но даже могут снижать уровень глюкозы крови натощак (бисопролол). В исследовании GEMINI [37] карведилол имел меньше отрицательных воздействий на гликированный гемоглобин, общий холестерин и триглицериды, чем метопролол, а небиволол в отличие от метопролола улучшал чувствительность к инсулину [38] и оказывал такие же метаболические эффекты, как и ИАПФ [39]. По данным исследований, проведенных в ИКК им. А.Л.Мясникова, высокоселективные β -АБ и β -АБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами также положительно влияли на показатели углеводного и липидного обмена [40].

Также верно, что при сравнении с другими препаратами в исследованиях, использующих субклиническое поражение органов-мишеней как первичную конечную точку, β -АБ были менее сильными, чем ИАПФ, БРА и АК, в уменьшении массы миокарда ЛЖ [41], толщины комплекса ин-

тима–медиа [31], аортальной жесткости [42], и это, как можно предполагать, в конечном счете приводит к меньшей сердечно-сосудистой протекции. Но если подойти к оценке результатов исследований более тщательно с методической точки зрения, то в исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) у пациентов с «мягкой» гипертензией (1-й степени) не было обнаружено каких-либо различий между ИАПФ и β -АБ в уменьшении выраженности гипертрофии ЛЖ [43]. В исследовании LIFE в подгруппе больных, изначально имевших СД, атенолол в сравнении с лозартаном показал большую эффективность (-11,4 и -18,4 г/м² соответственно). Кроме того, при обсуждении β -АБ не должно быть проигнорировано, что это не однородный класс и что высокоселективные вазодилатирующие β -АБ, такие как бисопролол, карведилол и небиволол, не разделяют отрицательные свойства, описанные для других препаратов этого класса. В одном из сравнительных рандомизированных исследований [44] бисопролол, хотя и статистически незначимо, приводил к более выраженной регрессии гипертрофии ЛЖ, чем эналаприл, при этом отмечались улучшение диастолической функции ЛЖ и повышение резервов коронарного кровотока. И бисопролол, и карведилол, и небиволол использовались в исследованиях по СН (нужно признать, что не при АГ) и показали способность к снижению смертности и частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной деятельности [45]. В исследовании СОМЕТ лечение карведилолом сопровождалось меньшим количеством вновь возникших случаев СД, чем лечение метопрололом [46], в исследовании SENIORS на терапии небивололом СД развивался так же часто, как и на плацебо [47]. При сравнении с метопрололом карведилол приводил к значительно меньшему количеству случаев микроальбуминурии и прогрессирования протеинурии у пациентов с АГ и СД [37], а

небиволол показал улучшение резерва коронарного кровотока и давления наполнения ЛЖ при гипертоническом сердце [48].

Среди ограничений, упоминаемых при назначении β -АБ, наиболее часто врачи называют бронхообструкцию, эректильную дисфункцию (ЭД), нарушение периферического кровотока. Единственным противопоказанием к назначению β -АБ среди упомянутых является бронхиальная астма (БА). Все другие состояния обуславливают предосторожности при назначении этих АГП. СН и ИБС часто сопровождаются хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). 37% больных с ХОБЛ умирают от сердечно-сосудистых событий и 34% – собственно от ХОБЛ [49, 50]. Таким пациентам желательно проводить тщательный мониторинг функции легких во время подбора дозы и проведения лечения β -АБ. Как правило, высокоселективные β -АБ и β -АБ с вазодилатирующими свойствами мало влияют на показатели внешнего дыхания [51]. В настоящее время ряд исследований, проведенных на ограниченном числе больных, показал, что применение небольших доз высокоселективных β -АБ (бисопролол, небиволол, метопролола сукцинат замедленного высвобождения) допустимо у пациентов с ХОБЛ [52–56] под контролем показателей функции внешнего дыхания. В исследовании пациентов с изолированной систолической АГ и ИБС с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких и СД изучалось влияние наиболее часто применяемых в клинической практике β -АБ (атенолола, метопролола и бисопролола) на спирометрические показатели, углеводный обмен и качество жизни. Показано, что бисопролол не оказывал влияния на бронхиальную проходимость, не ухудшал углеводный обмен у пациентов с СД и достоверно улучшал качество жизни. Таким образом, терапия бисопрололом является более предпочти-

тельной по сравнению с применением метопролола и атенолола при лечении пациентов с сопутствующими ХОБЛ и/или СД [57]. Имеются опубликованные сведения, что применение высокоселективных β -АБ при легкой и средней степени тяжести БА не приводило к развитию значимых побочных эффектов [58]. По результатам метаанализов показано, что 1-я доза высокоселективных β -АБ часто вызывает небольшое снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, не приводящее к неблагоприятному влиянию на респираторный тракт, по сравнению с плацебо. Дальнейшее лечение β -АБ длительностью до нескольких недель не вызывало ухудшения показателей функции внешнего дыхания и клинических проявлений БА. При этом длительное применение β -АБ приводило к приросту спирометрических показателей и увеличению ответа на пробу с β -агонистом при сочетанном применении β -АБ и β -агонистов [52, 59, 60].

Говоря о влиянии препаратов на сексуальную функцию, необходимо учитывать несколько факторов. Во-первых, регулярный прием терапии чаще начинается в возрасте 50 лет и старше, т.е. в то же время, когда развивается ЭД. Эти два события могут проходить параллельно, независимо друг от друга. Во-вторых, у людей старше 60 лет любое значительное снижение АД может вызывать снижение притока крови к половому члену. Поэтому любая АГ способна ухудшить эректильную функцию в данном возрасте. Как правило, это ухудшение кратковременное и при стабильном контроле АД ситуация может улучшиться, что необходимо объяснять пациенту, чтобы он вообще не отказался от терапии. В-третьих, прием некоторых препаратов действительно может ассоциироваться с ЭД, равно как и с увеличением сексуальной активности. Наиболее часто ЭД встречается на фоне приема тиазидных диуретиков и спиронолактона. На втором месте стоят препараты, влияющие на ЦНС (клонидин, α -метилдопа, резерпин, гуанетидин). На третьем – β -АБ. Вместе с тем пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями могут самостоятельно ограничивать свою половую активность, опасаясь развития осложнений.

Негативное влияние тиазидных диуретиков связано с общим снижением кровотока на фоне снижения АД, с повышением активности РАС (ангиотензин II играет ведущую роль в прекращении эрекции), метаболическими нарушениями (гипокалиемия – мышечная слабость, гипергликемия – снижение активности центра возбуждения). β -АБ, особенно неселективные, вероятно, также в результате снижения периферического кровотока и α -адреностимуляции могут снижать либидо и ухудшать сексуальную функцию. Кроме того, вмешиваясь в липидный обмен, возможно, они влияют на выработку половых гормонов [61].

При приеме высокоселективного β -АБ бисопролола, по данным Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, только 0,26% пациентов имели сексуальную дисфункцию, из них 70% мужчин были в возрасте старше 50 лет, как сопутствующую терапию принимали силденафил, ацетилсалициловую кислоту, диазепам, лансопризол. При сравнении влияния бисопролола, карведилола и небиволола на сексуальную функцию, гемодинамику полового члена у мужчин с АГ оказалось, что ни один из изучаемых препаратов не ухудшал эректильную функцию, все они способствовали улучшению кровотока полового члена при эффективном снижении системного АД [62].

Литература/References

- Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153: 586–600.
- Ощепкова Е.В. Роль β -блокаторов в лечении артериальной гипертензии. *Кардиология* 2005; 3: 39–42. / Oshchepkova E.V. Rol' β -blokatorov v lechenii arterial'noi gipertenzii. *Kardiologiya* 2005; 3: 39–42. [In Russian]
- Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей под общей редакцией Е.И.Чазова, Ю.А.Карпова. 2-е изд. М.: Литтерра, 2014. / Ratsional'naya farmakoterapiya serdechno-sosudistykh zabolevaniy. Rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei pod obshechei redaksiiei E.I.Chazova, Yu.A.Karpova. 2-e izd. M.: Litterra, 2014. [In Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Кардиологический вестн.* 2015; 1: 3–30. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. *Klinicheskie rekomendatsii. Kardiologicheskii vestn.* 2015; 1: 3–30. [In Russian]
- Krause T, Lovibond K, Caulfield M et al. Management of hypertension: summary of NICE guidelines. *BMJ* 2011; p. 343.
- James P, Oparil S, Carter B. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. doi:10.1001/jama.2013.284427
- Webera M, Schiffrin E, Whitec W. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society

- of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 3–15.
8. Messerli F, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the Elderly? *JAMA* 1998; 279: 1903–7.
 9. Lever A, Brennan P. MRC trial of treatment in elderly hypertensives. *High Blood Press* 1992; 1: 132–7.
 10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. 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-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
 11. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen S et al. For the LIFE Study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
 12. Elliott W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
 13. Williams B. β -Blockers and the treatment of hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1351–3.
 14. Bangalore S, Messerli FH, Cohen JD et al. INVEST Investigators. Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy. *Am Heart J* 2008; 156 (2): 241–7.
 15. Law M, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the context of expectations from prospective prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: 1665.
 16. Bangalore S, Steg G, Deedwania P et al. β -Blocker Use and Clinical Outcomes in Stable Outpatients With and Without Coronary Artery Disease. REACH registry. *JAMA* 2012; 308 (13): 1340–9. doi:10.1001/jama.2012.12559.
 17. Wiyongse CS, Bradley HA, Volmink J et al. Beta-blockers for hypertension (Cochrane Database Syst Rev). John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
 18. Adler AI, Stratton IM, Neil H et al. On behalf of the UK Prospective Study group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–9.
 19. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
 20. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1730–4.
 21. Williams B, Lacy P. For the CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics Analysis From the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 705–13.
 22. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
 23. Manisty CH, Hughes AD. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04342.x.
 24. Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007; 49: 1242–7.
 25. Mitchell GF, Conlin PR, Dunlap ME et al. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 105–11.
 26. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press* 2004; 13 (Suppl. 1): 18–33.
 27. Dhakam Z, Yasmin, McEnery CM et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 351–6.
 28. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3–10.
 29. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R et al. Long-term risk of diabetes, hypertension and left ventricular hypertrophy associated with the metabolic syndrome in a general population. *J Hypertens* 2008; 26: 1602–11.
 30. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1254–62.
 31. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H et al. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2007; 25: 2463–70.
 32. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS et al. SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29–35.
 33. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116: 151–7.
 34. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of betablockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2706–15.
 35. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantisi G et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007; 370: 667–75.
 36. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1130–4.
 37. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–36.
 38. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591–6.
 39. Kaiser T, Heise T, Nosek L et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24: 1397–403.
 40. Жернакова Ю.В. Клиническая характеристика различных вариантов течения метаболического синдрома и возможности влияния антигипертензивной терапии на уровень артериального давления, состояние углеводного, липидного обмена и выраженность ожирения у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. / Zhernakova Yu.V. Klinicheskaia kharakteristika razlichnykh variantov techeniia metabolicheskogo sindroma i vozmozhnosti vliianiia antigipertenzivnoi terapii na uroven' arterial'nogo davleniia, sostoiianie uglevodnogo, lipidnogo obmenov i vyrazhennost' ozhireniia u bol'nykh arterial'noi gipertoniei i metabolicheskim sindromom. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2012. [In Russian]
 41. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A metaanalysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41–6.
 42. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large/small artery cross talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 388–92.
 43. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997; 29: 8–14.
 44. Goose P, Roudault R, Herrero G et al. Beta-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects of left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl. 5): 145–50.
 45. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33 (8): 803–69.
 46. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A et al. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007; 93: 968–73.
 47. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoreceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67: 1097–107.
 48. Galderisi M, D'Enrico A, Sidiropulos M et al. Nebivolol induces parallel improvement of left ventricular filling pressure and coronary flow reserve in uncomplicated arterial hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 2106–13.
 49. Kuller LH, Ockene JK, Townsend M et al. The epidemiology of pulmonary function and COPD mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 76–81.
 50. Vilkinen S, Keistinen T, Tuuponen T, Kivela SL. Survival and cause of death among elderly chronic obstructive pulmonary disease patients after first admission to hospital. *Respiration* 1997; 64: 281–4.
 51. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007; 101 (11): 2240–7.
 52. Asthma. Ed by EChung. *Eur Respir Mon* 2003; 8: 295.
 53. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–53.
 54. Wiyongse C, Bradley H, Mayosi B et al. Beta blockers for hypertension. *Cochrane Database Review* 2007; 1: CD002003.

55. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 19: CD003566
56. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Использование кардиоселективного β-адреноблокатора метопролола суццината у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным синдромом. *Клин. фармакология и терапия*. 2006; 15 (4): 43–6. / Ovcharenko S.I., Litvinova I.V., Makolkin V.I. Ispol'zovanie kardioselektivnogo β-adrenoblokatora metoprolola suksinata u patsientov s serdechno-sosudistoï patologiei i bronkhoobstruktivnym sindromom. *Klin. farmakologija i terapija*. 2006; 15 (4): 43–6 [In Russian]
57. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Использование кардиоселективных β-адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и/или ИБС и сопутствующим бронхообструктивным синдромом. *Терапевт. арх.* 2007; 9 (79): 12–8. / Ovcharenko S.I., Litvinova I.V., Makolkin V.I. Ispol'zovanie kardioselektivnykh β-adrenoblokatorov u patsientov s arterial'noi gipertoniei i/ili IBS i soputstvuiushchim bronkhoobstruktivnym sindromom. *Terapevt. arkh.* 2007; 9 (79): 12–8. [In Russian]
58. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Успешное применение кардиоселективного бета-адреноблокатора небиволола у пациентов с артериальной гипертензией и/или ИБС и бронхообструктивным синдромом. *Рос. кардиол. журн.* 2007; 4: 57–62. / Ovcharenko S.I., Litvinova I.V., Makolkin V.I. Uspeshnoe primenenie kardioselektivnogo beta-adrenoblokatora nebiolola u patsientov s arterial'noi gipertoniei i/ili IBS i bronkhoobstruktivnym sindromom. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2007; 4: 57–62. [In Russian]
59. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Селективные β-адреноблокаторы (небиволол и метопролола суццинат) в терапии больных артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхообструктивным синдромом: оценка эффективности и безопасности. *Пульмонология*. 2008; 3: 28–34. / Ovcharenko S.I., Litvinova I.V., Makolkin V.I. Selektivnye β-adrenoblokatory (nebiolol i metoprolola suksinat) v terapii bol'nykh arterial'noi gipertoniei i/ili ishemicheskoi bolezni'u serdtsa v sochetanii s bronkhoobstruktivnym sindromom: otsenka effektivnosti i bezopasnosti. *Pul'monologija*. 2008; 3: 28–34. [In Russian]
60. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных бета-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и obstructивными заболеваниями легких. *Терапевт. арх.* 2003; 75: 43–7. / Kukes V.G., Ostroumova O.D., Mamaev V.I. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' razlichnykh beta-blokatorov u patsientov s izolirovannoi sistolicheskoi gipertoniei i soputstvuiushchimi sakharnym diabetom i obstructivnymi zabolevaniiami legkikh. *Terapevt. arkh.* 2003; 75: 43–7. [In Russian]
61. Fogari R, Preti P, Derosa G et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 177–80.
62. Nur-Mammadova G, Mustafayev I. State of autonomic nervous system, penile hemodynamic and sexual function in men with arterial hypertension. *Abstract. J Hypertens* 2010; 28: 475c.
63. Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices ad reality. *Eur Heart J* 2009; 11: 21–5.
64. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1991; 151: 1769–76.
65. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 66–70.
66. Feringa H, van Waning V, Bax J et al. Cardioprotective medications associated with improved survive in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (9): 1182–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, дир. Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: c34h@yandex.ru

Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV)

М.В.Леонова^{✉1,2}, Л.Л.Штейнберг¹, Ю.Б.Белоусов^{1,2}, Д.В.Белявская¹, О.И.Выдрина¹, Е.Ю.Пастернак¹, Д.Ю.Белоусов² и группа исследователей²

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²РОО Российское общество клинических исследователей. 107066, Россия, Москва, ул. Старая Басманная, д. 26

Цель: очередной этап изучения фармакоэпидемиологии артериальной гипертонии (АГ) в России для оценки структуры и частоты применения разных классов антигипертензивных препаратов в клинической практике.

Материалы и методы. Проспективное фармакоэпидемиологическое многоцентровое исследование (ПИФАГОР IV). Проводился опрос врачей, имеющих практику лечения пациентов с АГ, с помощью специально разработанных анкет. Сбор анкет осуществлялся в период с февраля по июль 2013 г. Валидными признаны анкеты 1105 (67,5% терапевтов, 28,1% кардиологов) врачей из 73 городов и населенных пунктов России.

Результаты. В структуре антигипертензивных препаратов, которые врачи используют для лечения больных АГ, основу составили 5 рекомендованных классов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (доля 24,2%), β-адреноблокаторы – β-АБ (18,9%), диуретики (18,9%), антагонисты кальция – АК (17,4%) и блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА II (16%), суммарная доля которых достигает 95,4%. Доли дополнительных классов: препаратов центрального действия – 3,4%, α-АБ – 1,2%. Среди ИАПФ наибольшие доли имеют 5 препаратов: периндоприл (20,3%), эналаприл (18,3%), лизиноприл (18,5%), рамиприл (14,2%) и фозиноприл (13,6%). В классе β-АБ наибольшие доли имеют 3 препарата: бисопролол (30,2%), метопролол в лекарственных формах обычного и модифицированного высвобождения (суммарная доля 25,2%), карведилол (16%). В структуре класса диуретиков 1/2 составляет индапамид – 54,8%; торасемид – 18,4%; гидрохлоротиазид – 19,4%. В классе АК наибольшие доли имеют амлодипин (32,6%), в том числе S-амлодипин (1,8%), нифедипин в разных лекарственных формах (21,5%), при этом доля форм с модифицированным высвобождением – 14,3%, а также в разных лекарственных формах верапамила (14,6%) и дилтиазема (13%). В классе БРА II наибольшие доли получили лозартан (37,3%) и валсартан (29,9%). Класс препаратов центрального действия представлен моxonидином (74,1%), рилменидином (8%) и клофелином (18%). Увеличилась приверженность врачей выбору фиксированных комбинаций до 52,6%, повысилась доля комбинаций АК с ИАПФ до 29,1%, а уменьшение доли получили комбинации β-АБ с диуретиком до 15,6%. Врачи используют адекватные критерии выбора антигипертензивных препаратов и рекомендованные критерии оценки эффективности лечения (целевой уровень артериального давления – менее 140/90 мм рт. ст.).

Ключевые слова: фармакоэпидемиология артериальной гипертонии, антигипертензивные препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II, препараты центрального действия.

✉anti23@mail.ru

Для цитирования: Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные гипертензии. 2015; 1: 19–25.

Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV)

M.V.Leonova¹, L.L.Shteinberg¹, Yu.B.Belousov^{1,2}, D.V.Belyavskaya¹, O.I.Vydrina¹, E.Yu.Pasternak¹, D.Yu.Belousov², analytical group of researchers²

¹The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²Russian society of clinical researchers. 107066, Russian Federation, Moscow, ul. Staraiia Basmanaia, d. 26

The aim is to study the next step of pharmacoepidemiology of arterial hypertension (AH) in Russia to evaluate the structure and frequency of different classes of antihypertensive drugs usage in clinical practice.

Material and methods. The prospective pharmacoepidemiological multicenter study (PIFAGOR IV). We interrogated the physicians, dealing with treatment of AH patients. The collection of questionnaires took place from February to July, 2013. The study included 1105 valid physicians' questionnaires (67,5% therapists, 28,1% cardiologists) from 73 cities and towns of Russia.

Results. In the structure of antihypertensive drugs for treating patients with AH, the main are 5 classes: inhibitors of angiotensin-converting enzyme – ACE inhibitors (24,2%), β-adrenergic receptor blocking agents – β-AB (18,9%), diuretics (18,9%), calcium antagonists – CA (17,4%) and angiotensin II receptor blockers – ARBsII (16%) reaching 95,4% of the total proportion. Additional proportion of classes is central-acting agents – 3,4% and α-AB – 1,2%. Among the ACE inhibitors the main share has 5 drugs: perindopril (20,3%), enalapril (18,3%), lisinopril (18,5%), ramipril (14,2%) and fozinopril (13,6%). In β-AB class the main share has bisoprolol (30,2%), than usual form of release and modified release dosage form (25,2%) of metoprolol (the total share 25,2%) and carvedilol (16%). The 1/2 of diuretics are 54,8% – indapamide, 18,4% – torasemide, hydrochlorothiazide – 19,4%. In CA class the main share has amlodipine (32,6%), including S-amlodipine (1,8%), and nifedipine in different dosage forms (21,5%), while the proportion of modified-release forms – 14,3% and verapamil in different dosage forms (14,6%) and diltiazem (13%). The main drugs in ARBs II are losartan (37,3%) and valsartan (29,9%). Central-acting agent class is consisted of moxonidine (74,1%), rilmenidine (8%) and clonidine (18%). Physicians' acceptance of fixed combinations has been increased up to 52,6%, the proportion of CA and ACE inhibitors combinations – up to 29,1%, but the proportion of β-AB and diuretics combination has been decreased by 15,6%. Physicians use the adequate criteria to choose antihypertensive drugs and recommended criteria for evaluating the efficacy of treatment (the blood pressure targets are less than 140/90 mmHg).

Key words: pharmacoepidemiology of AH, antihypertensive agents, ACE inhibitors, beta adrenergic receptor blocking agents, calcium antagonists, angiotensin II receptor blockers, central-acting agents.

✉anti23@mail.ru

For citation: Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. et al. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV). Systemic Hypertension. 2015; 1: 19–25.

Проблема выбора эффективной и безопасной фармакотерапии для лечения артериальной гипертонии (АГ) является непростой в практике врачей. Современные требования к фармакотерапии АГ направлены не только на достижение гипотен-

зивного эффекта, но и на обеспечение органопротективного действия на основные органы-мишени и предупреждение или максимальное снижение риска развития других сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

За последнее десятилетие усилиями международного медицинского сообщества неоднократно пересматривались и уточнялись рекомендации по рациональному использованию антигипертензивных препаратов (АГП) в помощь практикующим врачам. Так, рекомендации по диагностике и лечению АГ Европейского общества кардиологов/Европейского общества по изучению гипертонии были пересмотрены в 2003, 2007, 2010 и 2013 гг., национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов/Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (ВНОК/РМОАГ) – в 2004, 2008, 2010 гг. [1–7] – в их основу был положен анализ результатов разных клинических и эпидемиологических исследований с позиции доказательной медицины.

Российский рынок АГП постоянно расширяется и пополняется препаратами разных фармакологических классов и новых фиксированных комбинаций (ФК), а в последние годы еще и благодаря внедрению препаратов-генериков, в том числе отечественного производства.

Мониторинг приверженности врачей при проведении фармакотерапии АГ имеет важное значение для оценки соответствия современным рекомендациям с целью улучшения результатов лечения больных АГ в реальной практике. Для решения этой задачи с 2001 г. в России проводится фармакоэпидемиологическое исследование АГ ПИФАГОР: ПИФАГОР I–II (2001–2002 гг.), ПИФАГОР III (2008 г.) [8, 9]. Результаты исследования отражают структуру и частоту применения разных классов АГП в клинической практике, а также выполнение последних национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ (РМОАГ, 2010). В этой связи в 2013 г. был инициирован новый этап фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV, первые результаты которого представлены в статье.

Материалы и методы

Дизайн проспективного фармакоэпидемиологического многоцентрового исследования ПИФАГОР IV основан на опросе врачей и пациентов с АГ.

Опрос врачей, работающих в разных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) и имеющих постоянную практику лечения больных АГ, проводился с помощью специально разработанных анкет, включающих 8 вопросов об особенностях использования АГП. Анкетирование выполнялось с февраля по июль 2013 г. в 32 центрах, охвативших врачей из 73 городов и населенных пунктов России. Списки руководителей исследовательских центров, участвовавших в сборе анкет, опубликованы далее.

Исследование одобрено Комитетом по этике ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Анкеты 1105 врачей были признаны валидными для обработки, которая проводилась с применением современных компьютерных технологий и программы FormReader (Abbyy, Россия).

Общая характеристика участников исследования: 67,5% терапевтов, 28,1% кардиологов и 8,2% врачей других специальностей (врачи общей практики, клинические фармакологи, эндокринологи и др.), из них врачей амбулаторно-поликлинического звена – 56,2%, врачей стационаров – 36%, врачей клинико-диагностических центров – 8,2% и врачей из других ЛПУ – 3,3%.

Результаты и обсуждение

Анализ общей структуры АГП, которые используют врачи для лечения больных АГ, показал, что основу назначений составили 5 рекомендованных классов препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторы (β-АБ), диуретики, антагонисты кальция (АК) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II), суммарная доля которых достигает 95,4% (рис. 1). Наибольшую долю среди всех классов АГП занимают ИАПФ (24,2%), что имеет статистическую значимость ($p < 0,01$), наименьшая доля принадлежит БРА

II (16%). Дополнительные классы АГП составили совсем малый процент приверженности врачей: доля препаратов центрального действия (ПЦД) – 3,4%, α-АБ – 1,2%.

Сравнение полученных результатов с данными исследования ПИФАГОР III (2008 г.) показало некоторое уменьшение долей ИАПФ, диуретиков, β-АБ и АК в сторону двукратного увеличения доли БРА II (16% против 8% в 2008 г.); рис. 2.

Анализ частоты назначения врачами разных классов АГП выявил, что наиболее часто назначаемыми препаратами остаются ИАПФ (93,8% в сравнении с 95,8% в 2008 г.), 2-е место по частоте применения занимают β-АБ и диуретики (73,1 и 73,2%), 3-е – АК и БРА II (67,3 и 62,1%) со значительным увеличением частоты назначения БРА II. Частота применения врачами ПЦД не изменилась в сравнении с данными исследования ПИФАГОР III и устойчиво составляет 13,3%; не изменилась приверженность врачей использованию α-АБ – 4,6% в сравнении с 3,9% в 2008 г. (рис. 3).

Структура класса ИАПФ представлена 12 препаратами, из которых наибольшие доли имеют 5: периндоприл (20,3%), эналаприл (18,3%), лизиноприл (18,5%), рамиприл (14,2%) и фозиноприл (13,6%), – их совокупная доля составила 85%. Доли остальных представителей класса ИАПФ (квинаприл, моэксиприл, спираприл, трандолаприл) составили менее 5% (рис. 4). Один из новых ИАПФ с высокой липофильностью и дополнительным антиоксидантным действием фозиноприл занял 3,6% в приверженности врачей.

В сравнении с результатами исследования ПИФАГОР III лидирующее положение среди класса ИАПФ в приверженности врачей занимает периндоприл (20,3% против 17% в 2008 г.); рис. 5. Эналаприл потерял свою главенствующую позицию в ряду ИАПФ – его доля уменьшилась и стала сопоставимой с долей лизиноприла (18,3 и 18,5% соответственно). Значимо возросла доля рамиприла (14,2% против 9% в 2008 г.); доли других высоколипофильных и длительно действующих ИАПФ существенно не изменились. Доля каптоприла осталась прежней – 5,1% в приверженности врачей.

В классе ИАПФ врачи назвали 40 торговых наименований препаратов (против 31 в 2008 г.), которые они назначают пациентам с АГ. Среди них наиболее часто врачи используют Престариум (48,6% опрошенных врачей), Диротон (27,4%), эналаприл (27,4%) и Энап (20,7%).

По результатам опроса врачей лидирующую позицию в классе β-АБ занимает бисопролол (30,2%), чуть меньшая доля принадлежит метопрололу в лекарственных формах обычного и модифицированного высвобождения (суммарная доля 25,2%); рис. 6. Карведилол, относящийся к β-АБ III поколения с дополнительным вазодилатирующим действием, занял 3-е место в приверженности врачей.

В сравнении с данными ПИФАГОР III в структуре класса β-АБ отмечено значительное уменьшение долей метопролола, бетаксолола и небиволола, что связано с возрастанием доли карведилола (рис. 7). Наблюдается дальнейшее уменьшение доли атенолола (3% против 9% в 2008 г.), что обусловлено его негативными метаболическими эффектами (высокий риск развития новых случаев сахарного диабета, ухудшение прогноза пациентов с АГ и сахарным диабетом) и недостаточным снижением риска развития инсультов в сравнении с другими АГП [10, 11, 12]. Вместе с тем доля устаревшего неселективного β-АБ пропранолола остается на уровне 4,7% в приверженности врачей, что не может иметь доказанных обоснований с позиции фармакодинамики/фармакокинетики и клинической эффективности. Кроме того, 0,7% врачей указали на использование соталола, что, вероятно, связано с рекомендациями по его применению для купирования гипертонических кризов.

В классе β-АБ врачи указали 45 торговых наименований препаратов (против 33 в 2008 г.), среди них наиболее ча-

сто назначают Конкор (74,1% опрошенных врачей), Бета-лок Зок (34,4%), Эгилек (22,7%) и Небилет (17%).

Класс диуретиков в приверженности врачей на 1/2 представлен индапамидом в простой и ретардной лекарственных формах (суммарная доля 54,8%); рис. 8. Предпочтение врачей этому тиазидоподобному диуретику обосновано особым механизмом гипотензивного и вазодилатирующего эффекта, а также более благоприятным профилем безопасности (меньшие метаболические и электролитные расстройства в сравнении с другими тиазидами), особенно в малых дозах (1,5 мг) [13]. Значимым изменением в структуре диуретиков является появление торасемида – его доля составила 18,4%, что сопоставимо с долей гидрохлоротиазида – ГХТ (19,4%). Торасемид, относящийся к новым петлевым диуретикам, в клинических исследованиях с участием больных АГ показал свою гипотензивную эффективность [14]. В сравнении с данными ПИФАГОР III отмечается некоторое уменьшение долей индапамида и ГХТ в сторону нового диуретика – торасемида (рис. 9).

В ряду класса диуретиков врачи называют 28 торговых наименований (против 21 в 2008 г.), среди которых по частоте назначения лидируют индапамид (39,1% опрошенных врачей), Гипотиазид (38,1%), Диувер (30%); Арифон и Арифон ретард составили по частоте 18 и 18,5%. Вместе с тем 17% врачей при опросе указали спиронолактон, 0,9% – Диакарб и 0,3% – маннитол, что не имеет обоснований к применению при АГ.

Лидирующее положение среди препаратов класса АК в приверженности врачей по-прежнему занимает АК III поколения амлодипин (32,6%), – его доля существенно не изменилась в сравнении с 2008 г. (рис. 10). На сегодняшний день это самый изученный АК с большой доказательной базой отдаленной эффективности и безопасности, обеспечивающий снижение рисков развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, в том числе в сочетании с ишемической болезнью сердца, и обладающий преимуществом в снижении риска развития инсультов [15, 16]. Вместе с тем 1,8% в доле амлодипина врачами отмечен S-амлодипин (левамлодипин), который имеет лучшую переносимость и меньшую частоту развития отеков лодыжек, но недоказанную отдаленную эффективность [17]. Второе место по клинической значимости для врачей занимают нифедипин и его лекарственные формы с модифицированным высвобождением – суммарная доля составляет 21,5% (против 30% в 2008 г.), в том числе доля форм с модифицированным высвобождением – 14,3%.

В сравнении с данными исследования ПИФАГОР III суммарная доля «старых» препаратов короткого действия (нифедипина, дилтиазема, верапамила) продолжает сокращаться и составляет 21,9% (против 27% в 2008 г.); также несколько уменьшилась и доля их лекарственных форм модифицированного высвобождения (ретардных) – до 27,2% (против 33% в 2008 г.); рис. 11. При этом доля АК длительного действия, которые наиболее оптимально контролируют уровень артериального давления (АД) в течение суток, увеличилась до 51%. Так, более чем в 2 раза возросла доля фелодипина (9,4% против 3,9% в 2008 г.), а доля нового АК III поколения лерканидипина составила 7,4%.

В классе АК врачи отметили 57 разных торговых наименований (против 45 в 2008 г.), что связано с большим многообразием лекарственных форм препаратов. Наиболее часто врачи называли амлодипин (51% опрошенных врачей), Нормодипин (18,4%) и Норваск (18,5%). В ряду препаратов нифедипина врачи указали 22 торговых наименования (против 16 в 2008 г.); наибольшая частота назначения приходится на формы короткого действия Кордафлекс и нифедипин (6,5 и 5,9% соответственно), из форм пролонгированного действия наибольшую частоту имеют Кордипин XL и Нифекард XL (4,3 и 3,1% соответственно).

Среди препаратов класса БРА II наибольшую приверженность врачей показали 2 препарата: лозартан (37,3%) и валсартан (29,9%), доли которых увеличились в сравнении с 2008 г. (рис. 12). Другие препараты БРА II (ирбесар-

Рис. 1. Общая структура назначаемых врачами классов АГП.

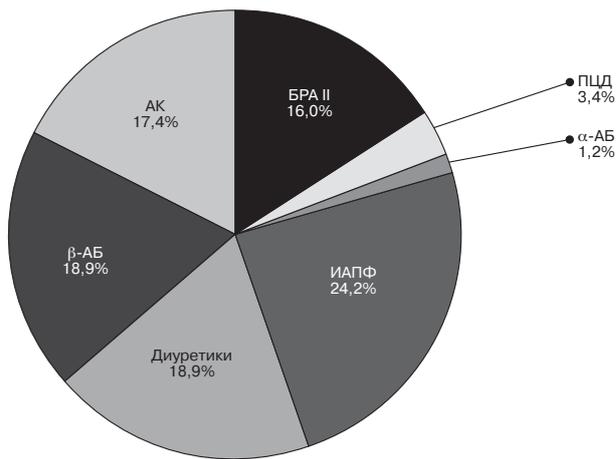


Рис. 2. Сравнение долей разных классов АГП по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР IV (%).

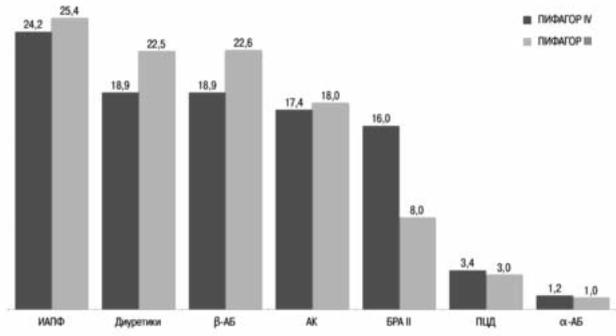


Рис. 3. Сравнение частоты назначения разных классов АГП по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР IV (%).

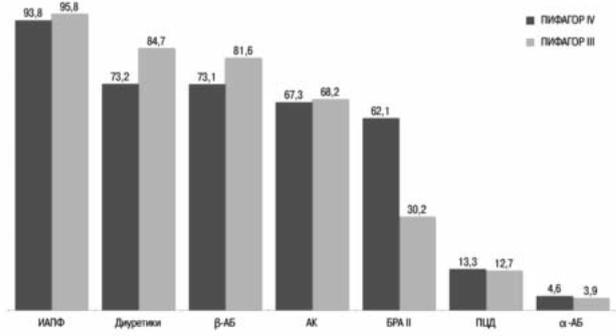


Рис. 4. Структура распределения препаратов класса ИАПФ.

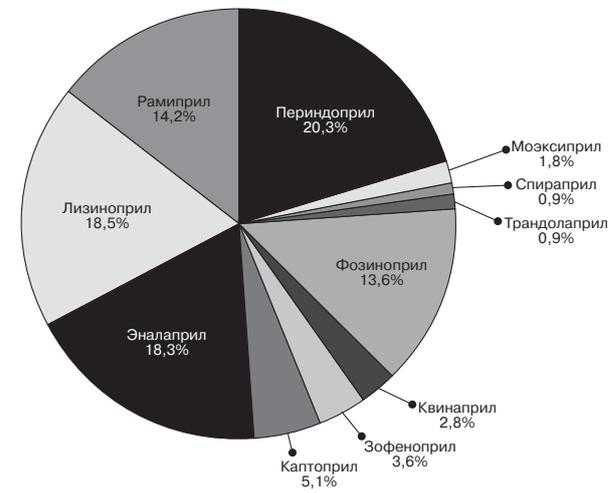


Рис. 5. Сравнение структуры класса ИАПФ по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР IV (%).

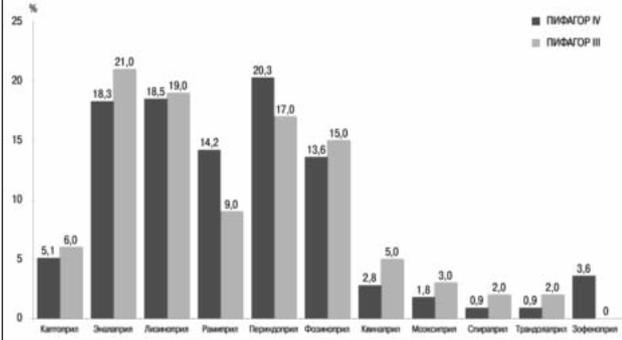


Рис. 6. Структура распределения препаратов класса β-АБ.

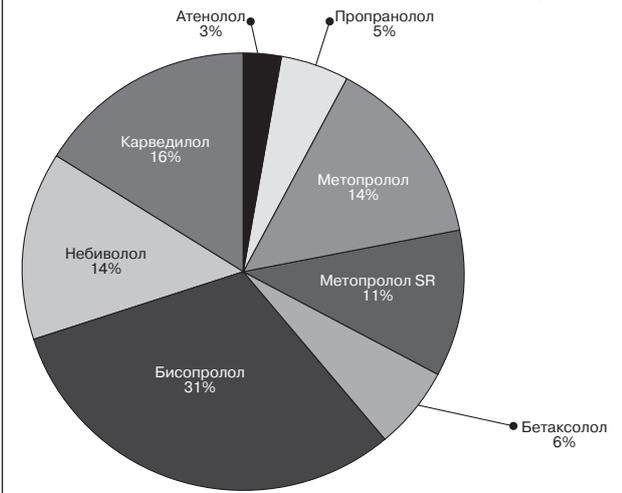


Рис. 7. Сравнение структуры класса β-АБ по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР IV (%).

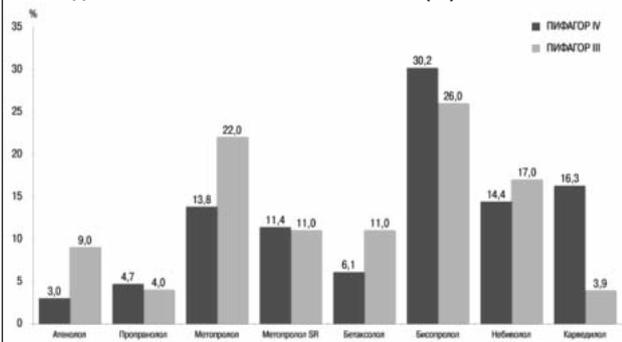
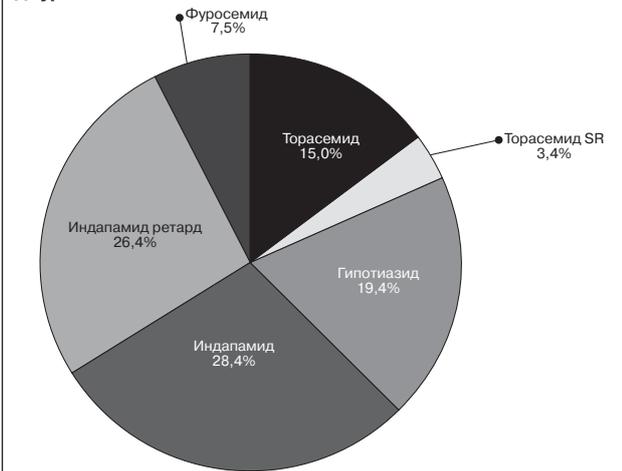


Рис. 8. Структура распределения препаратов класса диуретиков.



тан, телмисартан и кандесартан) используются врачами по-прежнему в долях менее 10% (рис. 13); появился новый препарат олмесартан, и его доля составила в приверженности врачей 3,3%.

В классе БРА II врачи указали 24 торговых наименования (против 14 в 2008 г.); чаще всего они назначают препараты Лозап (48,3% опрошенных врачей), Лориста (35,6%) и Валз (23,7%).

Среди препаратов класса α-АБ основную долю представляют доксазозин (74%) и празозин (26%).

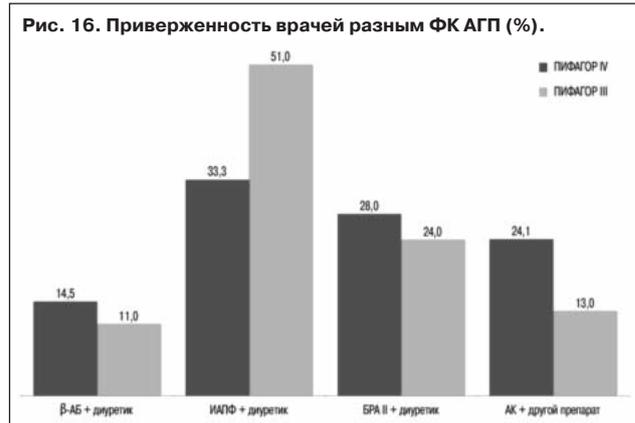
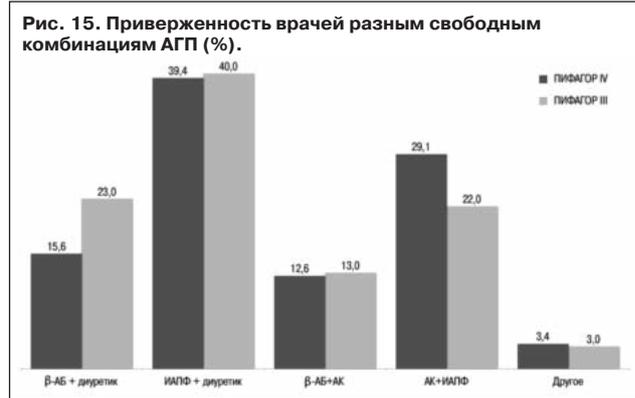
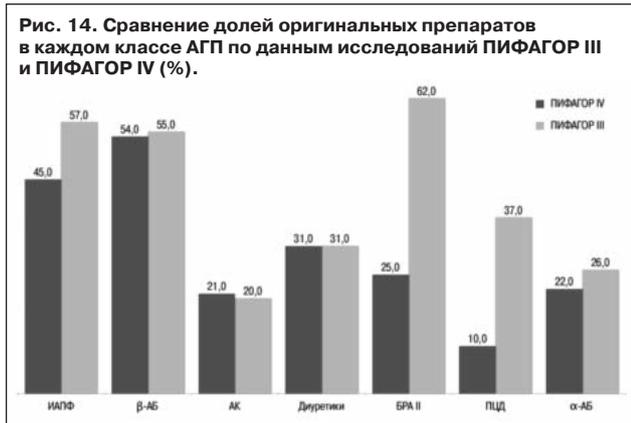
Анализ структуры препаратов с центральным механизмом действия показал, что наибольшая доля принадлежит препаратам II поколения моксонидину (74,1%) и рилменидину (8%); доля клофелина уменьшилась до 18% (против 27% в 2008 г.), но по частоте назначения его указали 14% опрошенных врачей. Всего торговых наименований препаратов центрального механизма врачи указали 14; наиболее часто они используют Физиотенз (44% опрошенных врачей). Кроме того, 5,8% врачей назначают метилдопу и 0,2% – Адельфан.

При анализе результатов опроса врачей о приверженности разным АГП были изучены предпочтения в выборе оригинальных препаратов перед использованием препаратов-генериков, объем которых значительно увеличился за прошедшие 5 лет. Оказалось, что предпочтение оригинальных препаратов в классах β-АБ, АК, диуретиков и α-АБ существенно не изменилось, тогда как для ИАПФ, и особенно БРА II, доля оригинальных препаратов в приверженности врачей существенно уменьшилась (для БРА II – в 2,5 раза) в сторону препаратов-генериков, что может объясняться их меньшей стоимостью (рис. 14).

В международных и национальных рекомендациях последних лет повышается роль комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) для достижения лучших результатов лечения больных АГ. Уже по данным исследования ПИФАГОР III, в 2008 г. врачи показали высокую приверженность применению комбинированной фармако-терапии (69%). В настоящем исследовании в приверженности врачей сохранилась такая же частота применения комбинированной терапии (70,7%), причем отмечается нарастание частоты выбора ФК – 52,3% (против 43% в 2008 г.), хотя использование низкодозовых ФК несколько сократилось – до 19,6% (против 29% в 2008 г.).

В 2010 г. в национальных рекомендациях РМОАГ был уточнен состав рациональных комбинаций АГП на основании накопленных результатов разных клинических исследований [7]. Так, наряду с комбинациями на основе тиазидных диуретиков, которые имеют наиболее рациональные фармакодинамические обоснования и широко распространены в клинической практике, получили новое развитие сочетания на основе АК. Появилось обоснование у комбинации АК с ИАПФ: в результате их взаимодействия более значительно уменьшается пульсовое АД и максимально снижается риск развития сердечно-сосудистых осложнений (результаты исследования ASCOT-BPLA) [18]. Особое значение получила комбинация АК и БРА II, фармакодинамическое взаимодействие которых позволяет почти в 2 раза уменьшить частоту развития отеков лодыжек, связанных с применением АК [19].

Структура свободных комбинаций, используемых врачами, представлена на рис. 15. Большинство опрошенных врачей предпочитают назначать комбинации ИАПФ с диуретиком, доля которых не изменилась с 2008 г. и составляет около 40%. Возросла доля комбинаций АК с ИАПФ до 29,1% (против 22% в 2008 г.), что, безусловно, является отражением результатов крупных клинических исследований (в частности, ASCOT, ACCOMPLISH). Предпочтение к использованию комбинаций β-АБ с диуретиком уменьшилось, и доля сократилась на 30%, – данные комбинации характеризуются наиболее неблагоприятными метаболическими побочными эффектами и не являются рациональными, по решению международных и национальных рекомендаций.



зуют не только уже хорошо известные сочетания на основе диуретиков, но и комбинации без диуретиков, основу которых составляют АК. Уменьшилась приверженность врачей применению нерациональной комбинации тиазидов с β-АБ. Активнее стали использовать ФК АГП. Известно, что ФК препаратов увеличивают комплаенс пациентов и длительность терапии, что способствует повышению эффективности лечения АГ [20].

При выборе АГП врачи в соответствии с рекомендациями учитывают факторы риска, особенности, влияющие на прогноз, степень доказательности эффективности и безопасности АГП, социально-экономический статус пациентов. Кроме того, использование АГП врачи согласуют с ограничительными списками (списки дополнительного лекарственного обеспечения, лекарственные формуляры ЛПУ).

Большое значение для повышения эффективности лечения АГ имеет контроль за результатами лечения. Подавляющее большинство врачей для оценки эффективности АГП руководствуются критерием целевого уровня АД.

В целом анализ приверженности врачей при проведении АГТ в реальной практике показал соответствие современным национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ.

Руководители центров: проф. Н.Г.Потешкина (Москва), проф. И.И.Чукаева (Москва), проф. Т.Е.Морозова, Т.Б.Андрушишина (Москва), А.А.Упницкий (Москва), Н.А.Крылова (Москва), О.Н.Филиппова (Москва), М.Б.Братанчук (Москва), Л.И.Жукова (Москва), Т.М.Осина (МО, Наро-Фоминск), Н.Д.Абалина (Наро-Фоминский р-н), проф. Н.Б.Сидоренкова, Н.В.Терентьева, М.А.Пляшешников, Ю.В.Волкова, З.А.Титова, А.Н.Журавлева, О.Г.Жгут, Т.А.Худобина, О.Ф.Сысоева, З.В.Шаханцева, Л.И.Гридневская, М.П.Копылова, А.С.Рогова, Т.В.Шушпанова (Барнаул), А.В.Барабашкина (Владимир), Е.В.Кулибаба (Владимир), акад. В.И.Петров, проф. Н.В.Рогова, Е.В.Коровина, Е.И.Первый (Волгоград), А.А.Калугина (Вологда), проф. Г.А.Батищева (Воронеж), проф. Н.И.Максимова, И.В.Логачева (Ижевск), Л.Н.Свидерская (Красноярск), проф. Н.Г.Филиппенко, О.В.Левашова (Курск), проф. Г.С.Маль (Курск), Г.А.Руднева (Мурманск), Е.Г.Онищенко (Новокузнецк), Е.Л.Федорова (Новосибирск), С.Г.Фоминых (Омск), проф. Я.Б.Ховаева, Е.Н.Бурдина (Пермь), проф. Н.Н.Везикова (Петрозаводск), проф. О.В.Решетько (Саратов), Е.Н.Гудова (Саранск), проф. С.Н.Козлов, С.А.Рачина (Смоленск), проф. В.А.Батурин (Ставрополь), О.Н.Курочкина, Т.Г.Нужная (Сыктывкар), О.Е.Зайцева (Уфа), проф. Е.В.Слободенюк, В.Ф.Лукьянчикова, В.В.Юхно (Хабаровск), проф. А.Л.Хохлов (Ярославль).

Литература/References

- 2003 European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Guidelines Committee. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121-58.
- Mancia G, Fagard R et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31: 1281-357.
- Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2004; 3 (Прил.): 1. / Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov (VNOK). Profilaktika, diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Rossiiskie rekomendatsii (vtoroi peresmotr). Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2004; 3 (Pril.): 1. [in Russian]
- Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 6 (Прил.): 2. / Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii (RMOAG), Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov (VNOK). Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Rossiiskie rekomendatsii (tretii peresmotr). Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2008; 6 (Pril.): 2. [in Russian]

7. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). 2010. / Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii (RMOAG), Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov (VNOK). Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertyi peresmotr). 2010. [in Russian]
8. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии. Качественная клин. практика. 2002; 3: 47–53. / Leonova M.V., Belousov D.Iu., analiticheskaja gruppy issledovaniia PIFAGOR. Pervoe rossiiskoe farmakoepidemiologicheskoe issledovanie arterial'noi gipertonii. Kachestvennaia klin. praktika. 2002; 3: 47–53. [in Russian]
9. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека, 2009; 12: 98–103. / Leonova M.V., Belousov D.Iu., Shteinberg L.L., analiticheskaja gruppy issledovaniia PIFAGOR. Analiz vrachebnoi praktiki provedeniia antigipertenzivnoi terapii v Rossii (po dannym issledovaniia PIFAGOR III). Farmateka, 2009; 12: 98–103. [in Russian]
10. Elliott W, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
11. Balamuthusamy S, Molnar J, Adigopula S, Arora R. Comparative analysis of beta-blockers with other antihypertensive agents on cardiovascular outcomes in hypertensive patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Therapeut* 2009; 16: 133–42.
12. 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. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1062–72.
13. Leonetti G. Clinical positioning of indapamide sustained release 1,5 mg in management protocols for hypertension. *Drugs* 2000; 59 (Suppl. 2): 27–38.
14. Roca-Cusachs A, Aracil-Vilar J, Calvo-Go'mez C et al. Clinical effects of torasemide prolonged release in mild-to-moderate hypertension: a randomized noninferiority trial versus torasemide immediate release. *Cardiovasc Therapeutics* 2008; 26 (2): 91–100.
15. Lee S-A, Choi H-M, Park H-J et al. Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy. *Korean J Intern Med* 2014; 29: 315–24.
16. Wang JG, Li Y, Franklin SS, Safar M. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension* 2007; 50: 181–8.
17. Liu F, Qiu M, Zhai SD. Tolerability and effectiveness of (S)-amlodipine compared with racemic amlodipine in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Curr Ther Res Clin Exp* 2010; 71 (1): 1–9.
18. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
19. Smith TR, Philipp T, Vaisse D et al. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2 elderly and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 335–64.
20. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Леонова Марина Васильевна – д-р мед. наук, чл.-кор. РАЕН, проф. каф. клин. фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: anti23@mail.ru

Штейнберг Людмила Львовна – ассист. каф. клин. фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Белоусов Юрий Борисович – д-р мед. наук, чл.-кор. РАН, проф., зав. каф. клин. фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, президент РОКИ

Белянская Дарья Владимировна – интерн каф. клин. фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Выдрина Ольга Игоревна – интерн каф. клин. фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Пастернак Евгения Викторовна – интерн каф. клин. фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Белоусов Дмитрий Юрьевич – ген. дир. ООО «Центр фармакоэкономических исследований», член РОО РОКИ

Эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом

В.В.Скибицкий, А.В.Фендрикова[✉], А.В.Скибицкий, Д.В.Сиротенко

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Цель исследования: оценить эффективность фиксированной комбинации β -адреноблокатора (β -АБ) бисопролола и дигидропиридинового антагониста кальция (АК) амлодипина у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ), стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и метаболическим синдромом (МС) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В открытое проспективное рандомизированное исследование был включен 61 пациент с неконтролируемой АГ, стабильной ИБС и МС. Больные были рандомизированы методом «конвертов» в 2 группы. Пациенты 1-й группы (n=30) получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рамиприл 10 мг/сут (Хартил, Egis), фиксированную комбинацию бисопролола и амлодипина (Конкор АМ, Takeda) в различных дозах. Больным 2-й (контрольной) группы (n=31) рекомендовалось лечение на усмотрение врача, обязательно включавшее свободную комбинацию ИАПФ, генерических β -АБ и дигидропиридинового АК. Исходно и через 12 нед лечения проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с оценкой основных показателей суточного профиля АД (СПАД), параметров, характеризующих жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление. Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США).

Результаты. Через 12 нед терапии целевой уровень АД зафиксирован в 1-й группе у 96,7%, во 2-й группе – у 87,1% больных. Применение Конкора АМ сопровождалось достоверным улучшением всех показателей СМАД, а также параметров, характеризующих жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление. Кроме того, использование Конкора АМ обеспечивало нормализацию СПАД у 73% больных. В контрольной группе имели место позитивные, но менее значимые изменения показателей СМАД и более редкая, чем в группе Конкора АМ, нормализация СПАД.

Заключение. У пациентов с АГ, ИБС и МС применение Конкора АМ обеспечивало значимый антигипертензивный и вазопротективный эффект, более выраженные в сравнении с использованием свободной комбинации β -АБ и дигидропиридинового АК.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фиксированная комбинация, жесткость сосудистой стенки, центральное аортальное давление.

✉alexandra2310@rambler.ru

Для цитирования: Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В., Сиротенко Д.В. Эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом. Системные гипертензии. 2015; 1: 26–31.

The efficacy of fixed combination of bisoprolol and amlodipine in patients with arterial hypertension, ischemic heart disease and metabolic syndrome

V.V.Skibickiy, A.V.Fendrikova[✉], A.V.Skibickiy, D.V.Syrotenko

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4

The aim of the study is to evaluate the efficacy of the fixed combination of beta adrenergic receptor blocking agents (β -AB) bisoprolol and dihydropyridine calcium channel inhibitor (CCI) amlodipine in patients with uncontrolled arterial hypertension (AH), stable ischemic heart disease (IHD) and metabolic syndrome (MS) in actual clinical practice.

Material and methods. The study enrolled 61 patients with uncontrolled AH, stable IHD and MS in the open prospective randomized study. The patients were randomized into 2 groups, using opaque and sealed envelopes. Patients in group 1 (n=30) had been receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor or ACE-I) – ramipril in dose of 10 mg/day (Hartil, Egis), fixed combination of bisoprolol and amlodipine (Concor AM, Takeda) in different doses. Patients in group 2 (control, n=31) should have been treated at the discretion of the doctor, necessarily the treatment should have included the free combination of ACE inhibitors, generic β -AB and dihydropyridine CCI. Initially, and after 12 weeks of treatment we conducted 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (APBM) with the assessment of key indicators of 24-hour blood pressure monitoring results, the parameters of the blood vessel hardness and central blood pressure. The Statistical analyses of the results were carried out using the software package Statistica 6.1 (StatSoft Inc., United States).

Results. After 12 weeks of therapy, the target level of BP was – 96,7% in the 1st group and 87,1% in the 2nd group of patients. The application of Concor AM was accompanied by significant improvements of the indicators of APBM and of the blood vessel hardness and central blood pressure characteristics. In addition, the usage of Concor AM provides the normalization of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring results in 73% of patients. In the control group we determined the positive, but less significant changes in the indicators of APBM and rarer normalization of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring results than in the group of patients, administrating Concor AM.

Conclusion. In patients with AH, IHD and MS the administration of Concor AM is provided a significant antihypertensive and vasoprotective effects, which are more effective by the side of using free combination of β -AB and dihydropyridine CCI.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, fixed-dose combinations, the blood vessel hardness, central blood pressure.

✉alexandra2310@rambler.ru

For citation: Skibickiy V.V., Fendrikova A.V., Skibickiy A.V., Syrotenko D.V. The efficacy of fixed combination of bisoprolol and amlodipine in patients with arterial hypertension, ischemic heart disease and metabolic syndrome. Systemic Hypertension. 2015; 1: 26–31.

Пациенты с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и метаболическим синдромом (МС) достаточно часто встречаются в реальной клинической практике. Как правило, для оптимизации терапии таким больным приходится назначать большое количество медикаментозных средств (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, β -адреноблокаторы –

β -АБ, антагонисты кальция – АК дигидропиридинового ряда, антиагреганты, статины и др.), что может приводить к снижению комплаентности и эффективности проводимого лечения. Одним из выходов в данной ситуации может являться назначение фиксированных комбинаций, в частности β -АБ и дигидропиридинового АК, оказывающих одновременно, как известно, антигипертензивный и антиишемический эффекты. Так, одной из недавно по-

явившихся в российской клинической практике фиксированных комбинаций является комбинация бисопролола и амлодипина – препарат Конкор АМ. Эффективность бисопролола и амлодипина в лечении кардиоваскулярных заболеваний показана во многих крупных международных рандомизированных исследованиях [1–4].

Вместе с тем практикующему врачу важно знать возможности конкретной фиксированной комбинации в лечении конкретных категорий пациентов. В достаточно большом зарубежном клиническом исследовании, включавшем 749 больных АГ, была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность и безопасность Конкора АМ [5]. Применение Конкора АМ при АГ и стабильной ИБС обеспечивает не только оптимальный контроль артериального давления (АД) и достижение целевых значений у 96% больных, но и сопровождается существенным антигипертензивным эффектом, что было показано в единственном завершённом к настоящему времени российском исследовании [6].

Вместе с тем в последние годы большое внимание при оценке эффективности фармакотерапии уделяется не только таким традиционным критериям, как достижение целевого уровня АД, нормализация суточного профиля АД, органопротективное действие, но и новым «мишеням» в лечении АГ: скорости распространения пульсовой волны (СПВ) и центральному аортальному давлению [7, 8]. Возможность позитивного влияния на эти показатели различных антигипертензивных препаратов как в монотерапии, так и в составе фиксированных комбинаций активно изучается в последние годы.

В этой связи **целью** нашего исследования явилось оценить эффективность фиксированной комбинации β-АБ бисопролола и дигидропиридинового АК амлодипина у пациентов с неконтролируемой АГ, стабильной ИБС и МС в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Исследование было открытым проспективным рандомизированным. В исследование включен 61 пациент с неконтролируемой АГ, стабильной ИБС и МС, из них 32 мужчины и 29 женщин. Критериями включения являлись:

- 1) уровень АД $\geq 140/90$ и АД $< 180/110$ мм рт. ст. на фоне любой предшествующей антигипертензивной терапии (АГТ), что расценивалось как неконтролируемая АГ;
- 2) стабильная стенокардия II–III функционального класса (ФК) с сохраняющимися приступами ангинозных болей на фоне применения любого β-АБ, кроме оригинального бисопролола (препарат Конкор, Takeda);
- 3) наличие МС, диагностированного в соответствии с критериями Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.) и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010 г.) [9, 10];
- 4) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты не включались в исследование при наличии манифестных форм ИБС на момент рандомизации; перенесенных менее чем за 6 мес до включения в исследование острого инфаркта миокарда и/или острого нарушения мозгового кровообращения; хронической сердечной недостаточности III–IV ФК (по NYHA); сложных нарушений ритма и проводимости; симптоматической АГ; сахарного диабета типа 1 и 2; тяжелых соматических или психических заболеваний, определяющих неблагоприятный прогноз на ближайшее время и низкую приверженность терапии; непереносимости или противопоказаний к назначению дигидропиридиновых АК и β-АБ.

После оценки соответствия критериям включения и исключения проводилась рандомизация больных методом «конвертов», в результате которой были сформированы 2 группы. Пациентам 1-й группы (n=30) назначались ИАПФ рамиприл 10 мг/сут (Хартил, Egis), Конкор АМ (Takeda), доза которого определялась врачом-исследователем в зависимости от предшествующей терапии, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня АД. В исследова-

нии использовались 4 возможные суточные дозировки Конкора АМ: 5 мг бисопролола + 5 мг амлодипина, 10 мг бисопролола + 5 мг амлодипина, 5 мг бисопролола + 10 мг амлодипина, 10 мг бисопролола + 10 мг амлодипина. Больным 2-й (контрольной) группы (n=31) рекомендовалось лечение на усмотрение врача, соответствующее его привычной клинической практике. При этом обязательным условием являлось назначение ИАПФ, β-АБ (кроме оригинального бисопролола – препарата Конкор АМ) и дигидропиридинового АК. Пациенты обеих групп получали ацетилсалициловую кислоту и статины.

Всем включенным в исследование больным исходно, через 4 и 12 нед проводилось общеклиническое обследование, включавшее 3-кратное измерение АД, ЧСС. Кроме того, для определения скорости наступления антигипертензивного и антигипертензивного эффектов терапии в течение первых 7 сут наблюдения больным оценивали АД и ЧСС. Через 4 нед фармакотерапии при необходимости (отсутствии достижения целевого уровня АД) предусматривалась возможность коррекции дозы β-АБ и/или амлодипина в обеих группах.

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием комплекса BPLab Vasotens, ООО «Петр Телегин» (Россия). Данный комплекс позволяет оценить такие традиционные показатели, как среднесуточные, дневные и ночные характеристики АД, показатели вариабельности (ВАР) АД, индекс времени (ИВ) АГ, величину и скорость утреннего подъема АД (ВУП и СУП), суточный индекс (СИ). В то же время с помощью BPLab Vasotens можно определить среднесуточные значения параметров, характеризующих ригидность артерий: время распространения отраженной волны (RWTT, мс), оценочную СПВ в аорте (PWVao, м/с), индекс аугментации (AIx, %). Кроме того, рассчитывались основные параметры центрального аортального давления: систолическое аортальное давление (САДао, мм рт. ст.), диастолическое аортальное давление (ДАДао, мм рт. ст.), среднее давление в аорте (АДаоср, мм рт. ст.), индекс аугментации в аорте (AIxao, %). Все эти показатели анализировались исходно и через 12 нед наблюдения.

Через 4 и 12 нед проводилась оценка безопасности проводимой терапии, а также лабораторный контроль с определением уровней креатинина, электролитов, аспарагиновой аминотрансферазы, аланиновой аминотрансферазы, креатинфосфокиназы, глюкозы, липидного спектра.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). При анализе применялись методы параметрической статистики, данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий средних величин оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок с уровнем значимости $p < 0,05$. Множественные сопоставления между качественными признаками проводились по критерию хи-квадрат с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

На момент рандомизации группы больных существенно не различались по половому составу, основным анамнестическим, антропометрическим и клиническим показателям (табл. 1). Вместе с тем в 1-й группе исходные значения ЧСС оказались достоверно выше по сравнению с группой контроля.

В зависимости от назначенной после рандомизации стартовой дозы Конкора АМ пациенты 1-й группы распределились следующим образом: 14 (46,7%) получали Конкор АМ в дозе 5+5 мг/сут, 8 (26,7%) – 10+5 мг/сут, 6 (20%) – 10+10 мг/сут, 2 (6,7%) – 5+10 мг/сут. Через 4 нед 8 больным доза препарата была изменена, в результате к моменту окончания наблюдения дозу Конкора АМ 5+5 мг/сут принимали 7 (23,4%), 10+5 мг/сут – 12 (40%), 10+10 мг/сут – 10 (33,3%), 5+10 мг/сут – 1 (3,3%) человек.

Во 2-й группе 14 (45,2%) пациентов получали генерический бисопролол, средняя стартовая доза которого составила 9,3 мг/сут. Более 1/2 больных (17 человек, 54,8%)

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа: Конкор АМ (n=30)	2-я группа: контрольная (n=31)	p
Число мужчин/женщин	14/16	18/13	НД
Возраст, лет	60,7±1,502	57,97±1,35	0,181
ИМТ, кг/м ²	31,251±0,46	32,54±0,55	0,078
ОТ, см	97,1±1,163	99,61±1,17	0,134
Длительность АГ, годы	10,37±0,77	8,13±0,87	0,139
Длительность ИБС, годы	5,77±0,65	5,16±0,78	0,554
Число пациентов с II–III ФК стенокардии	15/15	16/15	НД
САД, мм рт. ст.	154,3±1,66	156,4±1,61	0,368
ДАД, мм рт. ст.	95,07±0,98	96,03±0,93	0,48
ЧСС, уд/мин	78,27±0,98	72,77±1,08	0,002

Примечание. НД – недостоверно, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии.

Таблица 2. Изменение значений САД, ДАД и ЧСС в группах наблюдения в течение 12 нед

Показатель	Исходно	Через 7 сут	Через 4 нед	Через 12 нед
1-я группа (n=30)				
САД, мм рт. ст.	154,3±1,66	129,2±1,37*	128,2±1,34*	125,4±0,85*
ДАД, мм рт. ст.	95,07±0,98	80,48±1,11*	79,8±1,02*	78,58±1,91*
ЧСС, уд/мин	78,27±0,98	61,03±0,68*	60,87±0,54*	57,93±0,31*
2-я группа (n=31)				
САД, мм рт. ст.	156,4±1,62	130,3±1,71*	129,9±1,77*	126,7±1,48*
ДАД, мм рт. ст.	96,03±0,93	83,78±1,34*	81,24±1,56*	77,75±1,32*
ЧСС, уд/мин	72,77±1,08	61,97±0,77*	61,81±0,82*	60,94±0,54*

*p<0,01 – достоверность различий по сравнению с исходными значениями.

Таблица 3. Динамика основных показателей СМАД в группе пациентов, получавших Конкор АМ

Показатель	До начала терапии	Через 12 нед терапии	p
САДд, мм рт. ст.	139,8±2,31	124,96±1,41	0,0001
ДАДд, мм рт. ст.	83,7±1,12	76,23±0,95	0,0001
ИБ САДд, %	46,23±5,29	11,57±1,85	0,0001
ИБ ДАДд, %	23,63±3,06	10,63±1,86	0,0001
Вар САДд, мм рт. ст.	16,97±0,97	12,43±0,78	0,0001
Вар ДАДд, мм рт. ст.	13,73±0,68	10,97±0,52	0,002
САДн, мм рт. ст.	127,5±2,99	113,2±2,29	0,0001
ДАДн, мм рт. ст.	74,43±1,44	68,77±0,94	0,002
ИБ САДн, %	47,77±5,73	19,7±3,31	0,0001
ИБ ДАДн, %	42,37±5,09	21,73±3,34	0,001
Вар САДн, мм рт. ст.	15,27±1,05	10,97±0,84	0,002
Вар ДАДн, мм рт. ст.	13,67±0,69	8,83±0,51	0,0001
ВУП САД, мм рт. ст.	44,27±3,02	34,17±2,9	0,019
ВУП ДАД, мм рт. ст.	31,13±1,49	25,73±1,34	0,009
СУП САД, мм рт. ст./ч	21,43±3,01	10,53±1,51	0,002
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	18,43±3,22	8,63±1,3	0,007

Примечание: д – дневное, н – ночное, ИВ – индекс времени.

принимали метопролола тартрат в средней суточной дозе 75 мг/сут. Всем пациентам был назначен генерический амлодипин: 22 (71%) – 5 мг/сут, 9 (29%) – 10 мг/сут. На втором визите 3 больным была увеличена доза β -АБ, доза амлодипина увеличена до 10 мг/сут у 8 человек. Согласно дизайну исследования пациентам 2-й группы мог быть назначен любой ИАПФ на усмотрение врача. Подавляющее большинство (25 человек, 80,6%) включенных в эту группу принимали периндоприл (как оригинальный, так и генерический) в суточной дозе 8 или 10 мг/сут, остальные 6 больных – лизиноприл 10 мг/сут, эналаприл 10 мг/сут или рамиприл 10 мг/сут.

В обеих группах отмечалось достаточно быстрое, достоверное и устойчивое снижение офисного АД и ЧСС (табл. 2).

На фоне применения обоих вариантов терапии уже на 7-е сутки более чем у 1/2 больных были зафиксированы целевые значения АД, а к 12-й неделе число пациентов с АД < 140/90 мм рт. ст. в 1-й группе достигло 96,7%, во 2-й – 87,1% (рис. 1). Вместе с тем нельзя не отметить, что применение фиксированной комбинации Конкор АМ обеспечило достижение целевого уровня АД у несколько большего числа больных в сравнении с контрольной группой.

На фоне комбинированной АГТ в обеих группах отмечалась позитивная динамика основных показателей суточного профиля АД (табл. 3, 4). В то же время использование Конкора АМ сопровождалось достоверным улучшением всех параметров СМАД, тогда как в контрольной группе изменение таких важных показателей, как вариабельность АД в дневные и ночные часы, величины и скорости утреннего подъема АД, не достигло статистической значимости.

Через 12 нед наблюдения изменилось и соотношение числа пациентов с различными типами суточного профиля АД (СПАД). Исходно в обеих группах доминирующим профилем АД был non-dipper, который регистрировался у 46,7% больных 1-й группы и 41,9% – 2-й (рис. 2, 3).

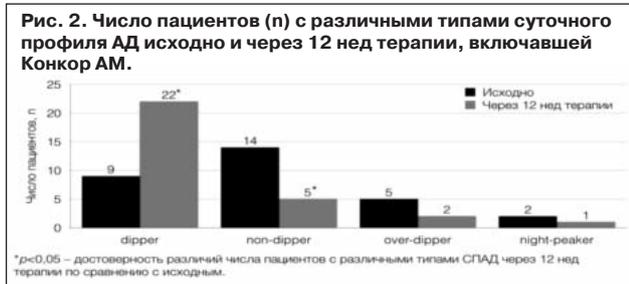
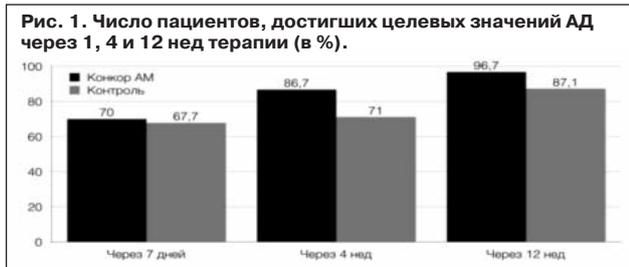
Несколько реже определялись такие патологические профили, как over-dipper и night-reaker. Комбинированная терапия, включавшая Конкор АМ, способствовала достоверному уменьшению числа пациентов с типом non-dipper и увеличению – с физиологическим снижением АД в ночные часы – dipper (см. рис. 2). В контрольной группе также отмечалось увеличение числа больных с профилем dipper и уменьшение регистрации патологических типов СПАД, однако эти изменения были незначимыми (см. рис. 3).

Применение Конкора АМ сопровождалось достоверной позитивной динамикой параметров, характеризующих жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление (табл. 5).

Представляется важным то, что в 1-й группе пациентов через 12 нед терапии средние значения индекса аугментации (AIx) уменьшились до нормального диапазона, установленного в пределах от -30 до -10%. Одновременно СПВ (PWVao) существенно снизилась, однако не достигла оптимальных значений, определенных современными рекомендациями [7]. Вероятно, для нормализации данного показателя требуется более длительное применение Конкора АМ.

В группе контроля динамика основных параметров была позитивной, но статистически незначимой по сравнению с исходными данными (см. табл. 5). В то же время СПВ достоверно уменьшилась, но, как и в 1-й группе, не достигла оптимального уровня (<10 м/с).

У всех пациентов, включенных в наше исследование, имела место стабильная стенокардия, соответствовавшая в большинстве случаев II ФК. В этой связи нами оценивалась антиишемическая эффективность проводимой терапии. Использование Конкора АМ способствовало уменьшению числа приступов стенокардии в неделю с $3,83 \pm 0,47$ до $0,2 \pm 0,09$ ($p < 0,01$) и потребности в короткодействующих нитратах с $3,53 \pm 0,48$ до $0,1 \pm 0,06$ дозы в неделю ($p < 0,01$). В контрольной группе наблюдалась аналогичная динамика: число приступов стенокардии умень-



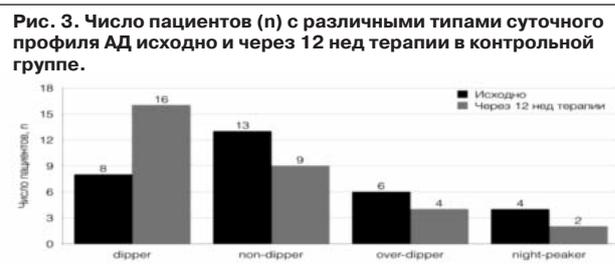
шилось с $4,29 \pm 0,43$ до $1,03 \pm 0,19$ ($p < 0,05$) в неделю, потребность в короткодействующих нитратах – с $4,13 \pm 0,46$ до $0,9 \pm 0,16$ дозы в неделю ($p < 0,05$).

За время наблюдения в 1-й группе ни у одного пациента не отмечалось нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии, во 2-й – у 2 женщин отмечалось появившиеся незначительных отеков стоп и голеней, однако отмены дигидропиридинового АК данное явление не потребовало.

Таким образом, у пациентов с АГ, стабильной стенокардией и МС терапия фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина Конкор АМ обеспечивала не только достижение целевых значений АД в большинстве случаев, но и достоверное улучшение основных показателей СМАД, а также нормализацию суточного профиля АД в 73% случаев. Кроме того, на фоне применения Конкора АМ имело место статистически значимое позитивное изменение параметров, характеризующих жесткость сосудистой стенки и центральное давление в аорте. В контрольной группе отмечались аналогичные позитивные, но менее убедительные изменения.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с АГ, стабильной ИБС и МС предпочтительной тактикой АГТ и антиишемической терапии может быть использование фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина Конкор АМ. Данный вариант лечения показал преимущества перед свободной комбинацией β -АБ и



дигидропиридинового АК, часто назначаемой в реальной клинической практике.

Применение Конкора АМ сопровождалось более значимым антигипертензивным эффектом в сравнении с контрольной группой. Вместе с тем важным результатом нашего исследования можно считать продемонстрированную способность данной фиксированной комбинации оказывать позитивное влияние на жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление. В настоящее время накоплено достаточно данных о высокой прогностической значимости изменений СПВ, центрального давления в аорте и индекса аугментации. Так, увеличение СПВ является предиктором развития инсульта и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и ИБС [11, 12]. Хорошо известно, что повышение центрального аортального давления ассоциировано с увеличением риска развития ИБС, а также неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [13, 14].

Вместе с тем способность различных антигипертензивных препаратов улучшать показатели жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления активно изучается. Считается, что позитивное влияние на данные параметры могут оказывать ИАПФ и АК [15, 16]. Данные об эффективности влияния на сосудистую жесткость β -АБ достаточно противоречивы. Так, в исследовании ASCOT-CAFE в группе пациентов, получавших терапию, основанную на атенололе, наблюдались негативные изменения параметров, характеризующих центральное давление в аорте [17]. Напротив, у больных, принимавших АК и ИАПФ, имело место достоверное уменьшение центрального аортального давления. В последние годы появляется все больше свидетельств того, что современные β -АБ могут положительно влиять на жесткостные характеристики артерий [18].

В нашем исследовании фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина улучшала основные параметры, характеризующие жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление, причем в большей степени, чем свободная комбинация различных β -АБ и дигидропиридинового АК.

Таблица 4. Динамика основных показателей СМАД в контрольной группе пациентов

Показатель	До начала терапии	Через 12 нед терапии	p
САДд, мм рт. ст.	$138,6 \pm 2,03$	$128,1 \pm 1,44$	0,0001
ДАДд, мм рт. ст.	$88,26 \pm 1,75$	$77,97 \pm 1,5$	0,0001
ИБ САДд, %	$43,87 \pm 4,18$	$22,16 \pm 3,11$	0,0001
ИБ ДАДд, %	$40,84 \pm 3,66$	$25,06 \pm 2,94$	0,0001
Вар САДд, мм рт. ст.	$17,61 \pm 0,99$	$15,77 \pm 0,98$	0,065
Вар ДАДд, мм рт. ст.	$15,65 \pm 0,86$	$14,58 \pm 0,89$	0,136
САДн, мм рт. ст.	$128,9 \pm 2,42$	$118,9 \pm 1,95$	0,0001
ДАДн, мм рт. ст.	$80,58 \pm 1,72$	$71,19 \pm 1,19$	0,0001
ИБ САДн, %	$52,23 \pm 5,59$	$27,97 \pm 4,33$	0,0001
ИБ ДАДн, %	$53,13 \pm 5,25$	$27,13 \pm 3,93$	0,0001
Вар САДн, мм рт. ст.	$15,13 \pm 0,97$	$13,81 \pm 0,98$	0,07
Вар ДАДн, мм рт. ст.	$13,81 \pm 0,88$	$12,74 \pm 0,82$	0,125
ВУП САД, мм рт. ст.	$44,74 \pm 2,92$	$39,97 \pm 3,15$	0,092
ВУП ДАД, мм рт. ст.	$39,13 \pm 3,052$	$36,94 \pm 3,45$	0,55
СУП САД, мм рт. ст./ч	$24,26 \pm 2,42$	$21,58 \pm 1,59$	0,058
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	$16,29 \pm 2,14$	$13,71 \pm 1,01$	0,101

Примечание: д – дневное, н – ночное, ИВ – индекс времени.

Таблица 5. Динамика основных показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки и центральное давление в аорте, на фоне комбинированной АГТ

Показатель	1-я группа: Конкор АМ (n=30)		2-я группа: контроль (n=31)	
	До начала терапии	Через 12 нед терапии	До начала терапии	Через 12 нед терапии
RWTT, мс	126,4±2,36	137,2±1,75*	124,5±2,48	127,1±2,01
PWVao, м/с	11,2±0,27	9,44±0,21*	11,35±0,26	10,74±0,19*
Alx, %	-7,53±5,27	-25,27±3,66*	-12,06±4,003	-19,58±3,12
Alxao, %	27,27±2,95	13,9±2,01*	22,87±2,22	21,23±2,07
САДао, мм рт. ст.	130,9±2,43	113,3±1,3*	127,4±1,41	126,5±1,26
ДАДао, мм рт. ст.	88,6±2,45	74,97±1,03*	88,84±1,74	87,61±1,53
АДао ср, мм рт. ст.	102,9±1,45	92,23±0,92*	107,1±1,39	105,3±1,4

Примечание: * $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с исходными значениями; RWTT – время распространения отраженной волны, PWVao – оценочная СПВ в аорте, Alx – индекс аугментации, АДао – среднее давление в аорте, Alxao – индекс аугментации в аорте.

Более значимую эффективность Конкора АМ можно объяснить несколькими причинами. Хорошо известно, что применение фиксированной комбинации более «выгодно», чем свободной, как в отношении достижения целевых значений АД, так и обеспечения органопротекции [19]. Вероятно, в нашем исследовании именно использование фиксированной комбинации обеспечило не только достижение целевого АД у большинства больных, но и оптимизацию суточного профиля АД, а также вазопротективный эффект.

Кроме того, нельзя игнорировать тот факт, что в контрольной группе у подавляющего числа пациентов использовались генерические препараты, эффективность которых не всегда идентична оригинальным лекарственным средствам.

Заключение

У пациентов с АГ, стабильной ИБС и МС применение Конкора АМ обеспечивает достижение целевых значе-

ний АД у 96,7% больных, сопровождается достоверной позитивной динамикой основных параметров СМАД и нормализацией суточного профиля АД в 73,3% случаев. Кроме того, терапия Конкором АМ способствует достоверному улучшению показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление.

Эффективность использования свободной комбинации β -АБ и дигидропиридинового АК оказалась менее выраженной в сравнении с терапией Конкором АМ.

Полученные нами результаты позволяют говорить о целесообразности применения Конкора АМ в реальной клинической практике у данной категории больных для обеспечения значимого антигипертензивного и антиишемического эффекта, а с учетом влияния Конкора АМ на жесткость сосудистой стенки – и для потенциального снижения риска развития кардиоваскулярных осложнений.

Литература/References

- Dahlof B, Sever P, Wedel H 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Jamerson K, Weber M, Bakris G et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
- Nissen S, Tuzcu E, Libby P et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–25.
- Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBs) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 20–4.
- Rana R, Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. *Indian Pract* 2008; 61: 225–34.
- Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и аmlодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2014; 10: 30–6. / Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Kolomatskaia O.E. Otsenka effektivnosti fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola i amlodipina v ambulatornom lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei i ishemiceskoi bolezni'u serdtsa. *Kardiologiya*. 2014; 10: 30–6. [in Russian]
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Europ Heart J* 2013; 34: 2159–219.
- Dahlof B 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 – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. М.; 2009; с. 2–21. / Diagnostika i lechenie metabolicheskogo sindroma. Rossiiskie rekomendatsii. Moskva. 2009; с. 2–21. [in Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (4-i peresmotr). *Systemic Hypertension*. 2010; 3: 5–26. [in Russian]
- Stefanadis C, Dornellis J, Tsiamis E et al. Arterial stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 390–6.
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203–6.
- Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197–203.
- Pini R, Cavallini MC, Palmieri V et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2432–9.
- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118–23.
- Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 409–13.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
- Kampus P, Serg M, Kals J et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011; 57: 1122–8.
- Gupta AS, Poulter N. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скибицкий Виталий Викентьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ
Фендрикова Александра Вадимовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ. E-mail: alexandra2310@rambler.ru
Сиротенко Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ
Скибицкий Александр Витальевич – ассист. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ

Подъем маркеров некроза миокарда у больных с хронической ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и однолетний прогноз

О.Ю.Миронова[✉]

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Цель исследования. Определить частоту инфаркта миокарда (ИМ) типа 4а и перипроцедурного повреждения миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Скринингу был подвергнут 281 человек с показаниями для проведения коронарной ангиографии (КАГ) с возможным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). В исследование были включены 183 человека со стабильной ИБС, у которых определялся уровень маркеров некроза миокарда после ангиопластики. Были сформированы по три группы больных в зависимости от степени повышения тропонина и МВ-КК – МВ-фракция креатинкиназы (1-я группа – показатель в норме; 2-я – от 1 до 3 верхних границ нормы – ВГН; 3-я – выше 3 ВГН). 167 пациентов страдали АГ. В случае повышения маркеров повторно проводились эхокардиография и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца.

Результаты. Частота развития ИМ типа 4а в изучаемой группе пациентов с хронической ИБС и АГ составила 10,8%. Частота развития повреждения миокарда после ЧКВ составила 16,2%. В результате дискриминантного анализа была получена прогностическая модель, позволяющая судить о вероятности развития перипроцедурного повреждения миокарда: $0,871 \times \text{пол (мужской} = 0, \text{ женский} = 1) + 0,516 \times \text{функциональный класс (ФК) стенокардии} + 0,022 \times \text{возраст (годы)} - 0,011 \times \text{скорость клубочковой фильтрации (СКФ)} + 0,27 \times \text{количество пораженных сосудов} \geq 2,731$.

Заключение. К группе пациентов высокого риска развития перипроцедурного повреждения миокарда относятся пожилые женщины со сниженной СКФ и многососудистым поражением коронарных артерий, страдающие стенокардией 3–4 ФК. Эти больные требуют более тщательной подготовки к ангиопластике и выбору оптимальной терапии. Особой осторожности требуют вмешательства на обгибающей артерии.

Ключевые слова: тропонин, МВ-креатинкиназа, перипроцедурный инфаркта миокарда, инфаркт миокарда типа 4а, инфаркт миокарда после чрескожного коронарного вмешательства, артериальная гипертензия, чрескожные коронарные вмешательства, однолетний прогноз.

[✉]olgav39@gmail.com

Для цитирования: Миронова О.Ю. Подъем маркеров некроза миокарда у больных с хронической ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и однолетний прогноз. Системные гипертензии. 2015; 1: 32–36.

The rise of cardiac biomarkers due to planned PCI and 1-year prognosis in patients with stable coronary artery disease and arterial hypertension

O.Yu.Mironova[✉]

A.L.Miasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research And Production Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, 3d Cherepkovskaya st., 15a

Aim. The aim of our study was to assess the prevalence of myocardial infarction (MI) type 4a and myocardial damage due to planned percutaneous interventions (PCI) in patients with stable coronary artery disease (CAD) and arterial hypertension (AH).

Material and methods. 281 patients were screened before the enrollment in our study. 183 patients with stable CAD were included in our study whose levels of cardiac troponin I and CK-MB (creatin kinase-MB fraction) were studied after PCI. We divided patients into the groups according to their levels of cardiac troponin I after PCI and CK-MB (group 1 – no elevation; 2 – elevation 1–3 upper limits of normal – ULN; III – more than 3 ULN). 167 patients had AH. In case of detected rise of CK-MB and/or troponin echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging (MRI) were performed.

Results. The prevalence of MI type 4a was 10,8% and periprocedural myocardial damage – 16,2% respectively. After performing the discriminant analysis we sought to build a prognostic model and calculate the formula of periprocedural myocardial damage probability: $0,871 \times \text{gender (male} = 0; \text{female} = 1) + 0,516 \times \text{angina pectoris functional class} + 0,022 \times \text{age (years)} - 0,011 \times \text{(estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the Modification of Diet in Renal Disease – MDRD formula)} + 0,27 \times \text{number of diseased coronary arteries} \geq 2,731$.

Conclusion. Women with low eGFR (MDRD), multivessel disease and angina pectoris class 3–4 (NYHA) have the highest risk of MI type 4a. The most difficult localization for PCI is circumflex artery.

Key words: troponin, creatine kinase-MB, periprocedural myocardial infarction, myocardial infarction type 4a, myocardial infarction after percutaneous interventions, arterial hypertension, percutaneous interventions, 1-year prognosis.

[✉]olgav39@gmail.com

For citation: Mironova O.Yu. The rise of cardiac biomarkers due to planned PCI and 1-year prognosis in patients with stable CAD and AH. System Hypertension. 2015; 1: 32–36.

Актуальность вопроса

Давно известно, что повышенное артериальное давление (АД) является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта. Согласно последним данным о заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями и инсультом Американской ассоциации сердца [1], распространенность артериальной гипертензии (АГ) в 2014 г. составила 19,2% в случае подсчета числа больных по новым рекомендациям [2] и 20,3% – при использовании критериев JNC-7 [3]. В 2000 г. около 972 млн человек во всем мире страдали АГ [4]. По предварительным подсчетам Американской ассоциации сердца, к 2030 г. приблизительно 41,4% взрослого населения США будут страдать АГ, т.е. число больных возрастет на 8,4% по сравнению с данными 2012 г. [5]. Около 69% лиц с первым инфарктом миокар-

да (ИМ), 77% – с первым инсультом, 74% страдающих хронической сердечной недостаточностью имеют уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. По данным метаанализа 29 проспективных когортных исследований (включившего в себя в общей сложности 1 010 858 пациентов), предгипертензия ассоциирована с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых и всех причин, а также увеличением риска инсульта и ИМ [6]. И если в 1990 г. АГ была на 4-м месте в списке факторов риска, то с 2010 г. она занимает 1-е место [7].

Таким образом, АГ и ИМ, а также риск сердечно-сосудистой смерти четко взаимосвязаны. Однако в литературе в настоящее время фигурируют сведения, касающиеся лишь АГ и ИМ типа 1 (спонтанного ИМ). Что же касается сведений об АГ и ИМ типа 4а (перипроцедурного ИМ), подобные данные в литературных источниках отсут-

ствуют. Хотя число таких пациентов представляется достаточно значимым.

С увеличением количества проводимых транслюминальных баллонных коронарных ангиопластик (ТБКА) с каждым годом повышается и частота перипроцедурных повреждений миокарда. **Целью** исследования стало оценить распространенность ИМ типа 4а и повреждения миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ.

Материалы и методы

Скринингу был подвергнут 281 человек с показаниями для проведения коронарной ангиографии (КАГ) с возможной ТБКА. У 98 лиц перехода из КАГ в ангиопластику не было либо в связи с отсутствием показаний, либо по причине тяжести поражения коронарного русла, либо из-за технической невозможности проведения вмешательства. В исследование были включены 183 человека со стабильной ИБС, находившиеся на стационарном лечении в клинических отделениях ИКК им. А.Л.Мясникова, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), у 178 человек имелись данные о маркерах повреждения миокарда в полном объеме как до, так и после вмешательства. Из них АГ разной степени страдали 167 пациентов.

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины и женщины 18–80 лет, больные с ИБС, которым показано проведение ТБКА.
2. Нормальный (или стабильный) уровень сердечных тропонинов перед проведением ТБКА.
3. Наличие АГ.
4. Согласие больного на участие в исследовании и последующее наблюдение в течение 1 года.

Критерии исключения из исследования:

1. Острый коронарный синдром в течение предшествующих 6 мес.
2. Реваскуляризация коронарных артерий в течение предшествующих 6 мес.
3. Тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз: хроническая почечная (креатинин выше 200 мкмоль/л) и/или печеночная недостаточность (аланинаминотрансфераза выше 200 ЕД/л), злокачественные новообразования и т.д.
4. Противопоказания к проведению инвазивных обследований и методов терапии.
5. Нежелание пациента участвовать в исследовании.

Всем больным, имеющим показания для проведения КАГ с возможной ангиопластикой коронарных артерий, проводилось общеклиническое обследование, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) до вмешательства, определялись показатели общего, биохимического анализа крови, коагулограммы, в частности, исходные уровни тропонина I, МВ-креатинкиназы (КК), КК общей, креатинина, С-реактивного белка и BNP (натрийуретический пептид типа В).

После проведения ТБКА в случае отсутствия клинических и ангиографических осложнений вмешательства ЭхоКГ повторно не проводилось. Всем больным определялись уровни тропонина I, КК, МВ-КК, креатинина на следующие сутки после ТБКА. При развитии осложнений процедуры (ангинозные боли во время вмешательства, появление новых изменений ЭКГ, закрытие боковой ветви, диссекция, тромбоз, «no-reflow») повторно проводились ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография сердца.

Дизайн исследования схематично представлен на рис. 1.

В исследование включались пациенты с клинической картиной хронической ИБС. При этом предварительное обследование, включающее общеклинические исследования, а также уровень сердечных тропонинов и биохими-

Рис. 1. Дизайн исследования.



ческих маркеров воспаления, мультиспиральную компьютерную томографию, ультразвуковое исследование сердца были выполнены у 281 пациента до и у 44 больных с подъемом тропонина и после вмешательства.

Исследование уровня сердечных тропонинов, КК и МВ-КК проводилось до ТБКА и через 12–24 ч после нее.

Прогноз заболевания для каждой из групп определялся по результатам годичного наблюдения за пациентами. В качестве его критериев рассматривались общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин, а также частота развития повторных ИМ (в том числе и вне бассейна стентированной артерии), сердечной недостаточности, возврат стенокардии.

КАГ проводилась в катеризационной лаборатории на аппаратах AlluraXper, FD 20/10, 10/10 (Philips, Германия) и AxiomArtiszee (Siemens, Германия). Исследование проводилось после стандартной премедикации.

ТБКА проводилась трансфеморальным или трансрадикальным доступами по методу Gruentzig.

В анализ вошли только пациенты, которым была выполнена коронарная ангиопластика.

ЭхоКГ выполнялась на аппарате Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) с использованием пакета программного обеспечения EchoPAC. Обязательным условием проведения исследования было получение четких границ эндокарда в апикальной позиции для последующего анализа. ЭхоКГ проводилась всем больным до проведения КАГ.

Сердечный тропонин I определялся с помощью теста ARCHITECTSTAT Troponin-I (Abbott Laboratories, США).

МВ-КК определяли с помощью теста ARCHITECT STAT CK-MB (Abbott Laboratories, США).

Количественные переменные описывались следующими методиками: числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ), 25 и 75-м процентилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами), вычислением отношения шансов (ОШ). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, критерий Шеффе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп).

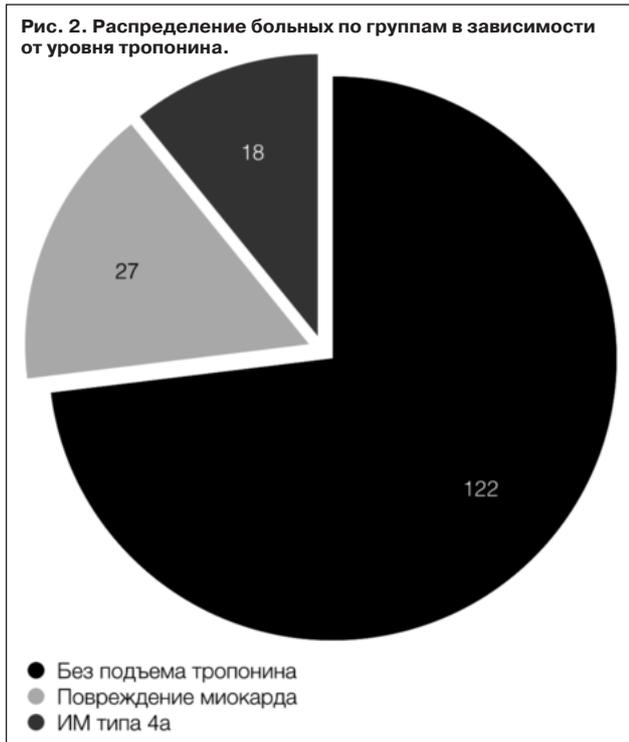
Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непараметрические тесты: U-тест по методу Манна-Уитни, H-тест по Краскелу-Уоллису.

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США).

Результаты

Больные во всех группах были сопоставимы по полу, возрасту, курению и его стажу, наличию ожирения, гиперлипидемии, отягощенной наследственности, реваскуляризации (аортокоронарное шунтирование – АКШ, ТБКА) в анамнезе, а также по проводимой терапии.

Неблагоприятные события регистрировали за время госпитализации, а затем через 12 мес. Пациенты приходили на осмотр или информация была получена по теле-



фону. При каждом контакте с больным контролировалась принимаемая терапия.

Средний период наблюдения составил 1,2 года (от 8 до 21 мес). За это время собраны сведения о 166 пациентах. Информацию о 17 больных получить не удалось.

Полученные результаты в случае разделения пациентов по уровню тропонина

Учитывая небольшой объем выборки, за основу была взята классификация 2007 г. по K.Thygesen и соавт. [8]. К повреждению миокарда относили случаи подъема тропонина выше 1 верхней границы нормы (ВГН), но менее 3 ВГН.

В зависимости от уровня тропонина после проведения ЧКВ пациенты были разделены на 3 группы:

- без подъема тропонина;
- с подъемом тропонина от 1 до 3 ВГН, что расценивалось как повреждение миокарда;

- с подъемом тропонина выше 3 ВГН, что расценивалось как ИМ типа 4a.

В 1-ю группу вошли 122 человека, во 2-ю – 27, в 3-ю – 18 (рис. 2).

Тропонин, МВ-КК, креатинин после ЧКВ имели более высокие значения в 3-й группе по сравнению с 1 и 2-й группой. Уровень общей КК при этом не отличался между группами.

Медиана фракции выброса как до, так и после вмешательства для всех групп пациентов составила 60%.

В табл. 1 представлены основные осложнения, зафиксированные у всех пациентов.

Статистически достоверно чаще ангинозный приступ развивался у больных с ИМ типа 4a. Наиболее частыми причинами развития осложнения ТБКА в виде подъема маркеров некроза миокарда стали закрытие боковой ветви и транзитное закрытие сосуда вследствие острого тромбоза.

Анализируя полученные данные по локализации проводимого вмешательства (табл. 2), ТБКА огибающей артерии (ОА) оказалась операцией, сопряженной с самым высоким риском развития перипроцедурного ИМ, по сравнению с другими коронарными артериями.

Полученные результаты в случае разделения больных по уровню МВ-КК

Полагая, что при оценке прогноза, тропонин может оказаться слишком чувствительным маркером, также мы распределили пациентов на группы в зависимости от уровня МВ-КК после ЧКВ.

Больные были разделены на группы в зависимости от степени повышения МВ-КК: выше 3 ВГН и выше 1 ВГН, но ниже 3.

Количество лиц с АГ, у которых были получены сведения об уровне МВ-КК после ТБКА, было несколько меньше, чем с известным уровнем тропонина I до и после вмешательства (рис. 3).

При разделении больных на группы по уровню МВ-КК уровень маркеров (тропонин, МВ-КК), а также креатинина после вмешательства был заметно выше в группах с некрозом миокарда после ангиопластики, в том числе и общей КК.

Как и у пациентов в группе ИМ типа 4a, у всех лиц с подъемом МВ-КК выше 3 ВГН проведение ангиопластики достоверно сопровождалось ангинозным приступом (табл. 3).

Таблица 1. Осложнения вмешательства (при разделении больных по уровню тропонина)

Осложнения	Больные без подъема тропонина (n=122)	Пациенты с повреждением миокарда (n=27)	Лица с ИМ типа 4a (n=18)	χ^2
Боли во время вмешательства	15% (18)	7% (2)	61% (11)	0,00005
Закрытие боковой ветви	0	7% (2)	12% (2)	0,004
Диссекция	2% (3)	0	12% (2)	0,1
Транзитное закрытие сосуда	0,8% (1)	0	18% (3)	0,006

Таблица 2. Локализация вмешательства (классификация по уровню тропонина)

Локализация поражения	Больные без подъема тропонина (n=122)	пациенты с повреждением миокарда (n=27)	Лица с ИМ типа 4a (n=18)	χ^2
Вмешательство на стволе ЛКА	3% (4)	7% (2)	11% (2)	0,3
Вмешательство на ПНА	45% (54)	67% (18)	67% (12)	0,04
Вмешательство на ОА	40% (48)	52% (14)	72% (13)	0,025
Вмешательство на ПКА	38% (46)	56% (15)	22% (4)	0,07

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ПКА – правая коронарная артерия.

Как и при разделении больных на группы по уровню тропонина, при проведении классификации по уровню МВ-КК, ОА стала наиболее трудной для проведения вмешательств (табл. 4).

Дополнительно было решено проанализировать потенциальные прогностические факторы развития ИМ типа 4а.

В результате дискриминантного анализа была получена прогностическая модель, позволяющая говорить, что развитие перипроцедурного повреждения миокарда обусловлено влиянием пола (женский пол = 1 в формуле), функциональным классом (ФК) стенокардии, возрастом, снижением СКФ, количеством пораженных сосудов.

В соответствии с полученной моделью прогноза ($p < 0,0012$) – табл. 6, была рассчитана формула, с помощью которой можно предположить развитие перипроцедурного повреждения миокарда:

$$0,871 \times \text{пол} + 0,516 \times \text{ФК стенокардии} + 0,022 \times \text{возраст} - 0,011 \times \text{СКФ} + 0,27 \times \text{количество пораженных сосудов} \geq 2,731.$$

Риск подъема тропонина после ангиопластики при сумме баллов дискриминантной функции 2,731 балла и более статистически значимо выше: ОШ 3,22; доверительный интервал 1,58–6,49.

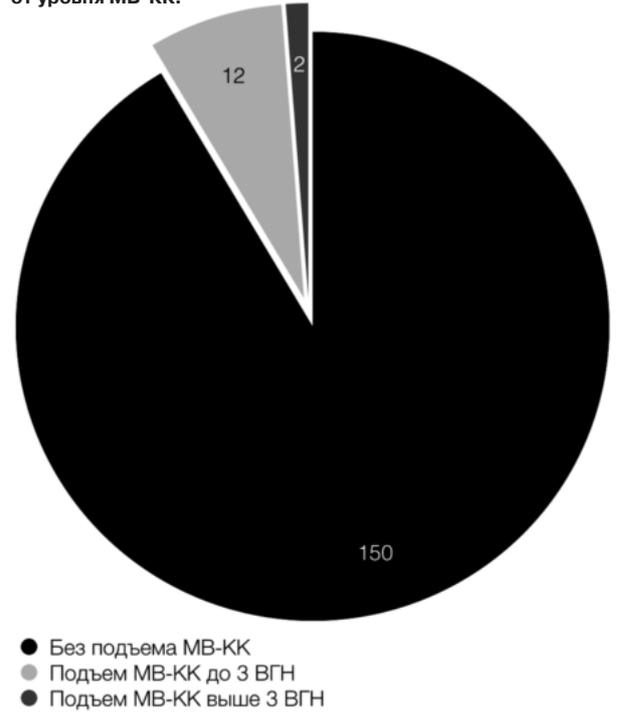
Дискриминантный анализ проводился пошаговым методом с постепенным «отсеиванием» факторов, имеющих незначительное влияние или низкую статистическую значимость. Прогностичность отрицательного результата составила 62,41%, положительного результата – 65,96%, точность – 63,33%. При ROC-анализе чувствительности и специфичности модели была определена точка разделения 2,86, для которой получено оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (64 и 69% соответственно).

При проведении анализа мы обратили внимание на существенную роль снижения СКФ как предвестника развития повреждения миокарда после ТБКА.

Обсуждение полученных результатов

Частота развития ИМ типа 4а, выявленная в нашей работе, соответствует данным мировой литературы, где в среднем подъем тропонина выше 3 ВГН после ТБКА фиксируется от 4,6 [9] до 15,5% случаев [10]. Частота развития повреждения миокарда, оцениваемого по уровню тропонина I, также согласуется с мировым опытом – от 15 [10] до 44,2% [11]. Количество пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) растет с каждым годом [12]. Наличие ХБП и уменьшение уровня

Рис. 3 Распределение больных по группам в зависимости от уровня МВ-КК.



СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² стали предпосылкой развития перипроцедурного повреждения миокарда и ИМ типа 4а не только по нашим данным, но и по данным мировой литературы [13]. Полученные результаты явились одним из факторов, вошедших в формулу расчета вероятности развития перипроцедурного повреждения миокарда. Возможным объяснением этого факта могут быть не только очевидно более тяжелый фон сопутствующих заболеваний, АГ, сахарный диабет, но и сами особенности морфологии атеросклеротических бляшек у этих больных [14].

При разделении пациентов по уровню МВ-КК необходимо подчеркнуть, что в группу с повышением этого маркера в 3 раза и более вошли всего 2 человека, что ограничивает интерпретацию данных по этой группе пациентов.

Таблица 3. Осложнения вмешательства (при разделении больных по уровню МВ-КК)

Осложнения	Больные без подъема МВ-КК (n=150)	Пациенты с подъемом МВ-КК до 3 ВГН (n=12)	Лица с подъемом МВ-КК выше 3 ВГН (n=2)	p (1 и 2-я группы)
Боли во время вмешательства	15% (23)	50% (6)	100% (2)	0,007
Закрытие боковой ветви	2% (3)	8% (1)	0	0,3
Диссекция	3% (4)	8% (1)	0	0,35
Транзиторное закрытие сосуда	0,66% (1)	25% (3)	0	0,0005

Таблица 4. Локализация вмешательства (классификация по уровню МВ-КК)

Локализация поражения	Больные без подъема МВ-КК (n=150)	Пациенты с подъемом МВ-КК до 3 ВГН (n=12)	Лица с подъемом МВ-КК выше 3 ВГН (n=2)	p (1 и 2-я группы)
Вмешательство на стволе ЛКА	5% (7)	8% (1)	0	0,6
Вмешательство на ПНА	50% (75)	58% (7)	50% (1)	0,6
Вмешательство на ОА	42% (64)	75% (9)	50% (1)	0,027
Вмешательство на ПКА	40% (61)	25% (3)	50% (1)	0,3

Таблица 5. Коэффициенты дискриминантной функции для определения модели прогнозирования перипроцедурного повреждения миокарда

Переменная	Тропонин после ЧКВ	
	Нет повреждения миокарда	Повреждение миокарда
Пол	0,9138	1,7850
ФК стенокардии	3,7701	4,2865
Возраст	0,9848	1,0069
СКФ	0,4227	0,4112
Количество пораженных сосудов	3,0531	3,3236
Константа	-56,8012	-59,5318

Общеизвестно, что проведение ЧКВ ОА является технически более сложным вмешательством в силу возможных разных вариантов ветвления, отхождения ветвей. Однако в литературе достоверных сведений о наличии четкой взаимосвязи между развитием ИМ типа 4а и повреждением миокарда нет. В ходе проведения работы были получены статистически достоверные результаты, свидетельствующие о большей вероятности развития повреждения миокарда при проведении вмешательства в бассейне ОА.

Сердечно-сосудистые заболевания становятся самой частой причиной смерти при ХБП, которая является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти. Заболевания сердца и почек имеют как общие факторы риска (АГ, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия и др.), а при их сочетании действуют и преимущественно почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление и гиперкоагуляция), которые в свою очередь могут оказывать влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Наблюдательные исследования свидетельствуют о наличии прямой взаимосвязи между АГ и ХБП. В международных рекомендациях ESH/ESC 2013 г. по АГ был заменен почечный раздел [15], сформулированы новые целевые уровни АД у больных с ХБП.

Снижение функции почек предрасполагает к неблагоприятным исходам процедур реваскуляризации миокарда. Интраоперационная смертность при АКШ у больных со стойким ухудшением функции почек возрастает более

чем в 7 раз. Влияние СКФ на смертность лиц, перенесших АКШ, остается значимым и при длительном (>15 лет) наблюдении [16].

О влиянии сниженной СКФ на вероятность развития повреждения миокарда можно говорить и на основании разработанной по нашим данным формулы расчета риска развития повреждения миокарда.

Представляет интерес проведение исследований, включающих отдельно группу пациентов с АГ и развившимся ИМ типа 4а и без АГ с перипроцедурным ИМ. Однако набор больных со стабильной ИБС без АГ и с ИМ типа 4а будет довольно трудоемким. Ведь АГ является фактором риска развития ИБС и зачастую предшествует ее развитию.

Заключение

Частота развития ИМ типа 4а в изучаемой группе пациентов с хронической ИБС и АГ составила 10,8%. Частота развития повреждения миокарда после ЧКВ составила 16,2%. Достоверными причинами повреждения миокарда и ИМ типа 4а среди изученных являются закрытие боковых ветвей при проведении ангиопластики и транзитное закрытие сосуда.

К группе пациентов высокого риска развития перипроцедурного повреждения миокарда относятся пожилые женщины со сниженной СКФ и многососудистым поражением КА, страдающие стенокардией 3–4-го ФК. Эти больные требуют более тщательной подготовки к ангиопластике и выбору оптимальной терапии. Особой осторожности требуют вмешательства на ОА.

Литература/References

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart Disease And Stroke Statistics – 2015 Update. *Circulation* 2015; 131: e29–e322.
- James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311 (5): 507–20.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289 (19): 2560–71.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
- Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA et al. On behalf of the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 933–44.
- Guo X, Zhang X, Guo L et al. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 703–16.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [published correction appears in *Lancet* 2013; 381: 628]. *Lancet* 2012; 380: 2197–223.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525–38; *Circulation* 2007; 116: 2634–53; *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173–95.
- Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D et al. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1272–74.
- Fuchs S, Kornowski R, Mehran R et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1077–82.
- Cavallini C, Savonitto S, Violini R et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1494–98.
- Миронова О.Ю. Индуцированная контрастными веществами нефропатия. *Терапевт. арх.* 2013; 85 (6): 90–5. / Mironova O.Yu. Induced contrast media nephropathy. *Terapevt. arkh.* 2013; 85 (6): 90–5. [in Russian]
- Kamugai S, Ishii H et al. Impact of chronic kidney disease on the incidence of periprocedural myocardial injury in patients undergoing elective stent implantation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (3): 1059–63.
- Miyagi M, Ishii H et al. Impact of renal function on coronary plaque composition. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (1): 175–81.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–19.
- Berger AK, Herzog CA. CABG in CKD: untangling the letters of risk *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (11): 3477–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Миронова Ольга Юрьевна – врач-кардиолог отд. неотложной кардиологии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: olgav39@yandex.ru

Влияние амлодипина и atorвастатина на вазоактивные медиаторы эндотелия у больных с метаболическим синдромом

Н.В.Блинова[✉], В.П.Масенко, И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Цель – изучить влияние монотерапии амлодипином, atorвастатином и их комбинации на уровни эндотелиальных вазоактивных медиаторов у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов с МС, артериальной гипертонией и дислипидемией, которые были рандомизированы на 3 группы лечения: монотерапия амлодипином, монотерапия atorвастатином, комбинированная терапия амлодипином и atorвастатином. До и через 24 нед лечения всем пациентам проводились измерение офисного артериального давления, суточное мониторирование артериального давления и определение уровня тромбоксана В₂ (ТxB₂), 6-кето-простагландина F_{1α} (6-кето-ПГF_{1α}), эндотелина-1, метаболитов оксида азота (NO).

Результаты. Использование atorвастатина и амлодипина как в режиме монотерапии, так и при сочетанном применении привело к достоверному улучшению некоторых исследуемых показателей. На фоне монотерапии амлодипином выявлено достоверное снижение уровня ТxB₂ и 6-кето-ПГF_{1α} плазмы крови. Монотерапия atorвастатином также сопровождалась достоверным снижением исходно повышенных уровней ТxB₂, 6-кето-ПГF_{1α}, а также значимым повышением уровня метаболита NO. Комбинированная терапия амлодипином и atorвастатином привела к достоверному снижению уровня вазоконстрикторов (эндотелина-1 и ТxB₂) и повышению уровня метаболита NO.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии исследуемых препаратов на уровни вазоактивных медиаторов, исследуемые препараты приводят к улучшению эндотелиальной дисфункции у больных с МС и артериальной гипертонией 1-й степени.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, амлодипин, atorвастатин.

✉nat-cardio1@yandex.ru

Для цитирования: Блинова Н.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. Влияние амлодипина и atorвастатина на вазоактивные медиаторы эндотелия у больных с метаболическим синдромом. Системные гипертензии. 2015; 1: 37–42.

Effects of amlodipine and atorvastatin on endothelial vasoactive mediators in patients with metabolic syndrome

N.V.Blinova[✉], V.P.Masenko, I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation, 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Aims: to study the effects of the amlodipine and atorvastatin on the blood levels of vasoactive mediators in patients with metabolic syndrome (MS).

Design and methods. There were included 60 patients with MS, hypertension and dyslipidemia who were randomized into three treatment groups: monotherapy with amlodipine, atorvastatin monotherapy and a combination therapy with amlodipine and atorvastatin. Office blood pressure, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, measurements of the NO metabolite levels, endothelin-1, thromboxane B₂ (TxB₂) and 6-keto-prostaglandin F_{1α} (6-keto-PGF_{1α}) were performed at baseline and after 24 weeks of the therapy.

Results. Amlodipine and atorvastatin in monotherapy or in a combination were associated with the significant improvement of certain studied parameters. Amlodipine treatment significantly decreased TxB₂ and 6-keto-PGF_{1α} levels. There was a significant reduction of TxB₂, 6-keto-PGF_{1α} levels and increase of NO metabolite in atorvastatin group. Treatment with combination of amlodipine and atorvastatin was characterized by significant decrease of TxB₂ and endothelin-1 and increase of NO metabolite.

Conclusion. Amlodipine and atorvastatin treatment showed positive effects on the levels of vasoactive mediators thereby leading to the improvement of endothelial function in patients with MS.

Key words: metabolic syndrome, endothelial dysfunction, amlodipine, atorvastatin.

✉nat-cardio1@yandex.ru

For citation: Blinova N.V., Masenko V.P., Chazova I.E. Effects of amlodipine and atorvastatin on endothelial vasoactive mediators in patients with metabolic syndrome. Systemic Hypertension. 2015; 1: 37–42.

В настоящее время проблема метаболического синдрома (МС) является одной из важных задач здравоохранения развитых и развивающихся стран. Это обусловлено высокой частотой развития у данной категории больных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и сахарного диабета (СД), что в свою очередь сопровождается возрастанием смертности населения. Большинство ССО при МС ассоциировано с развитием микро- и макроангиопатий. В условиях сниженной чувствительности тканей к инсулину нарушается функция эндотелия, который является одним из главных органов-мишеней при инсулинорезистентности (ИР).

Эндотелий сосудов представляет собой гормонально активную ткань. Способность эндотелия секретировать большое количество разнообразных биологических активных веществ определяет его многочисленные функции: регуляция свертываемости крови, процесс адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, ремоделирование сосудов,

ангиогенез, регуляция проницаемости и тонуса сосудов. Регуляция тонуса сосудистой стенки осуществляется путем выработки эндотелием вазоактивных веществ, обладающих диаметрально противоположными эффектами: вазодилататоров – оксид азота (NO), натрийуретический пептид С, простаглицлин, брадикинин, и вазоконстрикторов – эндотелин-1, ангиотензин II, простагландин (ПГ) F₂, тромбоксан A₂ [1]. Нормально функционирующий эндотелий характеризуется непрерывной базальной выработкой NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина. Это необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов. В настоящее время установлено, что у больных с МС нарушение функции эндотелия характеризуется снижением вазодилатирующего ответа, что прежде всего связано с компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ) и формирующейся гипергликемией, которые способствуют образованию свободных радикалов [2].

На фоне сниженного уровня NO возрастает продукция вазоконстрикторов, в частности одного из мощных его представителей – эндотелина-1, что приводит к увеличению тонуса и проницаемости сосудистой стенки, активации пролиферации эндотелиоцитов. Установлено, что базальный уровень циркулирующего эндотелина-1 существенно повышен у лиц с ИР, а в условиях *in vivo* острая ГИ как у лиц с ИР, так и у здоровых индивидов сопровождалась возрастанием концентрации эндотелина-1 [3]. С другой стороны, повышенный уровень эндотелина-1 может еще в большей степени увеличить резистентность тканей к инсулину, что способствует формированию порочного круга.

Новые данные свидетельствуют о том, что сосудистая дисфункция при ожирении не ограничивается изолированным поражением эндотелия, а затрагивает и другие слои сосудистой стенки. Вызванные ожирением изменения гладкомышечных клеток среднего слоя приводят к нарушению физиологического действия инсулина на чувствительность к вазодилатирующим стимулам, а адвентиция и периваскулярная жировая ткань становятся источником провоспалительных и вазоактивных факторов [4].

При ИР показано уменьшение инсулин-опосредованной и поражение эндотелийзависимой вазодилатации. Представленные данные дают основание полагать, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является интегральным аспектом синдрома ИР и может способствовать ее усугублению. [5]. ИР и ЭД тесно связаны друг с другом, формируя порочный круг, приводящий к метаболическим нарушениям и ССО.

В настоящее время в литературе выделяют группы лекарственных препаратов, потенциально способных воздействовать на эндотелий сосудов, нивелируя проявления его дисфункции. Наиболее широко изучено влияние на эндотелиальную функцию ингибиторов редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А – статинов. Улучшение эндотелиальной функции статинами в настоящее время расценивается как класс-эффект и отражает их плейотропные свойства. Доказано, что положительное влияние на сосудистую стенку наблюдается в ранние сроки после назначения статинов и не зависит от гиполлипидемической активности препарата [6].

К другой группе препаратов, влияющих на эндотелиальную функцию, относят блокаторы кальциевых каналов (БКК) дигидропиридинового ряда, которые продемонстрировали выраженное антиатеросклеротическое, вазопротективное действие в ряде крупных исследований (ASCOT, REGRESS, TONMS, CAMELOT).

В связи с этим представляет интерес изучение влияния статинов и БКК в монотерапии, а также при их сочетанном применении на показатели дисфункции эндотелия у больных с МС. Было инициировано исследование по оценке влияния терапии аторвастатином и амлодипином на уровни вазоактивных медиаторов у пациентов с МС. Исследование является частью работы по изучению влияния данных препаратов на метаболические показатели, структурно-функциональные параметры сердца и сосудистой стенки у больных с МС, отдельные результаты которой были представлены ранее*.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с МС, согласно критериям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ)/Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК); 2009 г. [7]. В качестве дополнительных критериев МС все включенные пациенты имели артериальную гипертонию (АГ) 1-й степени и дислипидемию.

АГ 1-й степени соответствовал уровень систолического артериального давления (САД) 140–159 мм рт. ст. и/или уровень диастолического АД (ДАД) 90–99 мм рт. ст., со-

гласно рекомендациям РМОАГ/ВНОК (2010 г.) [7]. К нарушениям липидного обмена относили: повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности более 3,0 ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин, повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л. К исследованию допускались пациенты, не получавшие ранее антигипертензивной, гиполлипидемической терапии, а также терапии, направленной на снижение массы тела.

Критериями исключения были инсульт любой этиологии в анамнезе, тяжелая АГ, АГ эндокринного генеза (гиперальдостеронизм, феохромоцитома, болезнь Иценко–Кушинга, гипоталамический синдром); реноваскулярная и почечно-паренхиматозная АГ; злокачественная и рефрактерная АГ; сердечная и дыхательная недостаточность; ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда в анамнезе, стенокардия; нарушения ритма сердца (частая экстрасистолия, мерцательная аритмия); СД типа 2; нарушения функции почек (уровень креатинина крови выше 130 мкмоль/л); заболевания печени (гепатит, цирроз), исходное повышение уровней аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы на 20% и более от верхней границы нормы; беременность, лактация; злоупотребление алкоголем; непереносимость препаратов из группы антагонистов кальция и статинов.

После предварительного скрининга пациенты, соответствующие критериям включения/исключения, методом конвертов были рандомизированы на 3 группы лечения по 20 больных в каждой: 1-я группа в виде монотерапии получала амлодипин (Тенокс, КРКА) в дозе 5–10 мг/сут, 2-я – аторвастатин (Аторис, КРКА) 10 мг/сут и 3-я – комбинированную терапию амлодипином (Тенокс, КРКА) 5–10 мг/сут и аторвастатином (Аторис, КРКА) 10 мг/сут. Общая продолжительность исследования составила 24 нед.

Показатели эндотелиальных вазоактивных медиаторов определяли в лаборатории иммунологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс». Исследование эндотелина-1 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителя (Biomedica Gruppe, Австрия). Результаты выражали в фмоль/мл. Тромбоксан В₂ (TxV₂) и 6-кето-ПГФ_{1α} определяли в плазме крови иммуноферментным анализом с предварительной экстракцией этих веществ с использованием наборов фирмы Assay designs. Результаты выражали в пг/мл. Перед определением метаболитов оксида азота (NO) пациенты получали низконитратную диету с исключением других внешних источников нитратов. Определение нитритов (NO₂) и нитратов (NO₃) как продуктов метаболизма NO в сыворотке крови проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Shimadzu, Япония). Результаты выражали в мкМ/л.

Учитывая отсутствие нормальных значений содержания в крови TxV₂, эндотелина-1, 6-кето-ПГФ_{1α} и метаболитов NO, была сформирована группа здоровых некурящих добровольцев из 20 человек (7 мужчин и 13 женщин), средний возраст которых составил 34,3±7,5 года, среднее значение индекса массы тела (ИМТ) – 21,8±1,8 кг/м², среднее значение окружности талии (ОТ) – 76,8±8,2 см, средний уровень клинического САД (САД_{кл.}) – 119,5±6,7 мм рт. ст., средний уровень клинического ДАД (ДАД_{кл.}) – 73,9±5,4 мм рт. ст. Участникам данной группы проводилось определение уровня TxV₂, эндотелина-1, 6-кето-ПГФ_{1α} и метаболитов NO в сыворотке крови. Уровень TxV₂ составил 398,68 (306,93; 636,67) пг/мл, уровень эндотелина-1 – 0,51 (0,08; 1,35) фмоль/л, уровень 6-кето-ПГФ_{1α} – 194,8 (96,82; 516,29) пг/мл, уровень метаболитов NO – 41,42 (25,17; 78,49) мкМ/л. Полученные результаты принимались за норму.

*Блинова Н.В., Саидова М.А., Тишина Е.В., Чазова И.Е. Метаболические и органопротективные эффекты комбинации амлодипина и аторвастатина у больных с метаболическим синдромом. Системные гипертензии 2012; 2: 38–43 (Прим.ред.).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистических непараметрических критериев, не зависящих от характера распределения, – точного метода Фишера и критерия χ^2 (параллельно вычисляется также традиционно используемый в биомедицинских исследованиях t-критерий Стьюдента для нормально распределенных переменных). Для каждого признака (из числа включенных в анализ) проводится попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций) с выявлением достоверных различий между ними.

Результаты

Все включенные в исследование пациенты имели признаки абдоминального ожирения – ОТ в среднем составила $103,98 \pm 12,38$ см, АГ 1-й степени и то или иное нарушение липидного обмена. При проведении суточного мониторинга АД (СМАД) и оценке степени ночного снижения АД было выявлено, что среди исследуемых пациентов 25 (41,7%) – нон-диперы и 8 (13,3%) – найт-киперы. У больных с МС на фоне монотерапии аторвастатином отмечалось достоверное снижение офисного САД с $138,89 \pm 5,02$ до $134,17 \pm 3,54$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), однако клинически мало значимое. Уровень офисного ДАД достоверно не изменился. Напротив, в группах монотерапии амлодипином и комбинированного лечения произошло достоверное снижение офисного АД: САД снизилось с $145,61 \pm 4,77$ до $124,44 \pm 5,66$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и с $145,63 \pm 6,8$ до $122,81 \pm 5,76$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) соответственно, ДАД снизилось с $84,72 \pm 6,29$ до $76,94 \pm 4,89$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и с $84,38 \pm 4,79$ до $74,38 \pm 4,03$ мм рт. ст. соответственно.

У пациентов в группе лечения аторвастатином большинство показателей СМАД имели тенденцию к снижению, но не достигли статистической достоверности. Однако отмечалось достоверное снижение среднего САД, индекса времени (ИВ) САД, вариабельности (среднеквадратичное отклонение – STD) САД и ДАД в дневные часы и ИВ ДАД в ночные часы (табл. 1, 2). При анализе суточного

профиля АД (СПАД) на фоне терапии амлодипином отмечалось снижение практически всех показателей СМАД (см. табл. 1, 2). Достоверно снизились среднее САД и среднее ДАД как в дневное время суток, так и в ночные часы. Терапия амлодипином привела к уменьшению показателя «нагрузки давлением» САД и ДАД в дневные и ночные часы: достоверно снизился ИВ как САД, так и ДАД. Отмечалось снижение STD САД и ДАД в дневные и ночные часы, однако достоверных значений достигло STD САД в ночное время. По данным СМАД у пациентов, принимавших комбинированную терапию, выявлено достоверное снижение практически всех изучаемых показателей. В дневные часы достоверно снизились среднее САД и среднее ДАД, ИВ САД и ИВ ДАД, а также STD САД (см. табл. 1). Уровень STD ДАД имел тенденцию к снижению, но достигший статистической достоверности. В ночные часы все показатели СМАД достоверно снизились на фоне комбинированного лечения (см. табл. 2).

При анализе уровня эндотелиальных вазоактивных медиаторов до начала терапии у пациентов с МС и АГ 1-й степени были выявлены значимые различия большинства показателей с группой контроля. Средний уровень эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов, включенных в исследование, достоверно превышал уровень эндотелина-1 в группе контроля и составил $0,84$ ($0,65; 1,01$) фмоль/мл ($p < 0,05$). Уровень метаболитов NO в среднем составил $38,45$ ($32,61; 50,23$) мкм/л и значимо не отличался от группы контроля. Уровни TxB₂ и 6-кето-ПГФ_{1 α} были достоверно выше по сравнению с группой контроля и составили $727,64$ ($592,38; 850,5$) пг/мл ($p < 0,0001$) и $470,6$ ($375,32; 807,6$) пг/мл ($p < 0,001$) соответственно.

Были выявлены корреляционные связи эндотелиальных медиаторов с рядом показателей СМАД, отражающих тяжесть АГ: у эндотелина-1 – с дневным САД, дневным ИВ САД, STD ДАД в дневные часы ($r=0,29$, $r=0,36$, $r=0,4$; $p < 0,05$ соответственно); у TxB₂ – с дневным САД, дневным ИВ САД, пульсовое АД (ПАД) в дневные и ночные часы

Таблица 1. Динамика показателей СМАД в разных группах лечения (дневные часы)

	Аторвастатин			Амлодипин			Амлодипин + аторвастатин		
	до	после	p	до	после	p	до	после	p
Среднее САД, мм рт. ст.	124,0 \pm 10,24	116,47 \pm 8,96	0,03	137,55 \pm 11,31	122,11 \pm 8,41	0,0001	139,0 \pm 11,08	119,75 \pm 10,56	0,0001
ИВ САД, %	15,44 \pm 19,69	4,62 \pm 9,41	0,02	43,31 \pm 22,81	12,16 \pm 11,55	0,0001	48,59 \pm 29,07	11,34 \pm 15,48	0,0001
Среднее ДАД, мм рт. ст.	77,47 \pm 6,53	74,18 \pm 6,03	НД	84,56 \pm 7,53	76,11 \pm 5,98	0,0001	86,86 \pm 6,28	75,56 \pm 6,82	0,0001
ИВ ДАД, %	13,75 \pm 17,41	4,58 \pm 7,55	НД	31,57 \pm 25,33	9,93 \pm 10,06	0,0004	43,02 \pm 23,91	9,87 \pm 9,42	0,0001
STD САД, мм рт. ст.	12,79 \pm 2,47	10,47 \pm 3,21	0,02	14,69 \pm 3,93	12,57 \pm 3,27	НД	12,45 \pm 1,85	10,54 \pm 2,39	0,003
STD ДАД, мм рт. ст.	10,4 \pm 3,08	8,2 \pm 1,87	0,02	10,55 \pm 2,51	10,1 \pm 2,42	НД	9,42 \pm 2,13	9,0 \pm 2,89	НД
ЧСС, уд/мин	76,94 \pm 9,85	75,72 \pm 8,34	НД	81,83 \pm 9,67	76,06 \pm 9,93	НД	78,69 \pm 8,33	77,25 \pm 8,91	НД

Примечание. Здесь и в табл. 2: НД – недостоверно, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Динамика показателей СМАД в разных группах лечения (ночные часы)

	Аторвастатин			Амлодипин			Амлодипин + аторвастатин		
	до	после	p	до	после	p	до	после	p
Среднее САД, мм рт. ст.	110,94 \pm 12,57	105,88 \pm 8,87	НД	129,06 \pm 11,49	112,39 \pm 10,53	0,0003	132,94 \pm 9,23	113,44 \pm 13,15	0,0001
ИВ САД, %	23,67 \pm 33,43	11,86 \pm 12,68	НД	68,0 \pm 28,27	29,3 \pm 19,35	0,0001	79,11 \pm 15,25	28,84 \pm 27,65	0,0001
Среднее ДАД, мм рт. ст.	67,94 \pm 8,79	65,41 \pm 7,53	НД	78,5 \pm 8,04	68,56 \pm 7,02	0,0001	78,63 \pm 6,5	68,44 \pm 8,16	0,0001
ИВ ДАД, %	20,54 \pm 24,25	7,4 \pm 10,59	0,02	46,93 \pm 28,92	15,53 \pm 18,22	0,0006	49,44 \pm 27,2	21,61 \pm 20,08	0,001
STD САД, мм рт. ст.	10,59 \pm 2,99	10,29 \pm 3,87	НД	13,46 \pm 4,35	10,06 \pm 4,28	0,004	13,54 \pm 4,17	10,47 \pm 2,75	0,002
STD ДАД, мм рт. ст.	9,09 \pm 2,42	8,04 \pm 2,16	НД	10,2 \pm 2,72	8,81 \pm 3,04	нд	10,71 \pm 2,63	8,770 \pm 2,74	0,002
ЧСС, уд/мин	64,61 \pm 10,04	64,61 \pm 8,4	НД	72,89 \pm 10,47	69,44 \pm 7,86	нд	68,0 \pm 8,47	66,88 \pm 8,87	НД

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи уровня эндотелиальных вазоактивных медиаторов и основных клинико-функциональных показателей у пациентов с МС и АГ 1-й степени

Показатель	ОТ	ИМТ	Дневное САД	Дневной ИВ САД	Дневное ПАД	Ночное ПАД
Эндотелин-1	0,33*	–	0,29*	0,36*	–	–
NO	–	–	–	0,28*	0,28*	0,37*
TxB ₂	0,37**	0,3*	0,25*	0,27*	0,31*	0,26*
6-кето-ПГФ1α	–	–	–	0,37*	–	0,39*

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

($r=0,25$, $r=0,27$, $r=0,31$, $r=0,26$; $p < 0,05$ соответственно); у 6-кето-ПГФ1α – с ночным ПАД, ИВ САД в дневные часы ($r=0,39$, $r=0,37$; $p < 0,05$ соответственно); у метаболита NO – с дневным ИВ САД, ПАД в дневное и ночное время ($r=0,28$, $r=0,28$, $r=0,37$; $p < 0,05$ соответственно).

Отмечена прямая взаимосвязь уровня вазоконстрикторов с антропометрическими показателями. Уровень эндотелина-1 достоверно коррелировал с ОТ ($r=0,33$; $p < 0,05$), уровень TxB₂ – с ОТ и ИМТ ($r=0,37$, $p < 0,01$; $r=0,3$, $p < 0,05$ соответственно); табл. 3.

В группе монотерапии амлодипином исходно отмечалось значимое повышение уровня большинства вазоактивных медиаторов по сравнению с группой контроля. До начала терапии повышение уровня эндотелина-1 более 0,51 (0,26; 0,69) фмоль/л (контрольная группа) обнаружено у 17 (85%) пациентов, повышение уровня TxB₂ > 389,68 (348,86; 497,32) пг/мл (контрольная группа) – у 18 (90%) пациентов, повышение уровня 6-кето-ПГФ1α > 193,45 (168,93; 311,7) пг/мл (контрольная группа) – у 17 (85%) пациентов. Средние значения этих показателей составили 0,78 (0,58; 0,89) фмоль/л, 696,4 (452,78; 751,51) пг/мл, 485,99 (336,58; 905,21) пг/мл соответственно. Концентрация метаболита NO в сыворотке крови в целом по группе не отличалась от группы контроля и в среднем составила 37,44 (26,34; 53,33) мкМ/л. Монотерапия амлодипином привела к достоверному снижению уровня TxB₂ плазмы крови ($p < 0,01$) и 6-кето-ПГФ1α ($p < 0,05$). Оба показателя достигли уровня нормальных значений, концентрация TxB₂ в целом по группе достоверно была ниже группы контроля ($p < 0,05$). При индивидуальном анализе у 5 (25%) пациентов после терапии амлодипином уровень TxB₂ не достиг значений менее 389,68 (348,86; 497,32) пг/мл (контрольная группа), соответствующих норме. Отмечалась тенденция к снижению уровня эндотелина-1 сыворотки крови с 0,78 (0,58; 0,89) фмоль/л до 0,63 (0,59; 0,89) фмоль/л ($p=0,06$). Концентрация метаболита NO существенно не менялась.

До начала терапии у большинства пациентов, принимавших аторвастатин, выявлено значимое повышение концентрации вазоконстрикторов (эндотелина-1, TxB₂) и 6-кето-ПГФ1α по сравнению с контрольной группой. Уровень эндотелина-1 в среднем составил 0,79 (0,5; 1,02) фмоль/л ($p < 0,05$), повышение его более 0,51 (0,26; 0,69) фмоль/л (контрольная группа) обнаружено у 15 (75%) пациентов. Средний уровень TxB₂ составил 766,2 (593,95; 858,46) пг/мл ($p < 0,0001$), повышение его более 389,68 (348,86; 497,32) пг/мл (контрольная группа) выявлено у 18 (90%) пациентов. Уровень 6-кето-ПГФ1α в среднем по группе был 453,72 (329,95; 737,66) пг/мл ($p < 0,001$), повышение его более 193,45 (168,93; 311,7) пг/мл (контрольная группа) отмечалось у 18 (90%) пациентов. Концентрация метаболита NO в среднем составила 38,98 (32,69; 48,55) мкМ/л и значимо не отличалась от группы контроля. На фоне монотерапии аторвастатином было выявлено позитивное изменение большинства исследуемых показателей. Достоверно снизились исходно повышенные уровни TxB₂ с 766,2 (593,95; 858,46) до 220,97 (143,51; 605,74) пг/мл ($p < 0,001$), 6-кето-ПГФ1α – с 453,72 (329,95; 737,66) до 249,4 (187,22; 358,1) пг/мл ($p < 0,05$) и не

отличались от группы контроля. Повышенный уровень TxB₂ > 389,68 (348,86; 497,32) пг/мл (контрольная группа) сохранился у 6 (30%) пациентов. Отмечалось значимое повышение уровня метаболита NO до 56,48 (37,81; 65,36) мкМ/л ($p=0,017$), который достоверно отличался от группы контроля ($p < 0,05$). Значимой динамики уровня эндотелина-1 выявлено не было.

Исходно в группе комбинированного лечения по сравнению с группой контроля выявлены повышенные уровни большинства вазоактивных медиаторов. До начала терапии повышение уровня эндотелина-1 более 0,51 (0,26; 0,69) фмоль/л (контрольная группа) обнаружено у 19 (95%) пациентов, повышение уровня TxB₂ > 389,68 (348,86; 497,32) пг/мл (контрольная группа) – у 18 пациентов (90%), повышение уровня 6-кето-ПГФ1α > 193,45 (168,93; 311,7) пг/мл (контрольная группа) – у 18 (90%) пациентов. Концентрация метаболита NO в сыворотке крови в целом по группе не отличалась от группы контроля. Комбинированная терапия амлодипином и аторвастатином привела к улучшению большинства исследуемых показателей. Уровень эндотелина-1 достоверно снизился с 0,86 (0,74; 1,01) до 0,71 (0,59; 0,9) фмоль/л ($p < 0,01$), но не достиг нормальных значений и отличался от группы контроля ($p < 0,05$). Отмечалось снижение TxB₂ с 753,42 (634,1; 848,65) до 337,35 (225,48; 679,67) пг/мл ($p < 0,005$), уровень которого не имел отличий от группы контроля. Определялось снижение концентрации 6-кето-ПГФ1α с 468,21 (338,9; 815,41) до 222,47 (157,8; 360,38) пг/мл ($p < 0,05$), различий с контрольной группой не было. Уровень метаболита NO через 24 нед терапии имел тенденцию к повышению, но не достиг статистической достоверности ($p=0,07$).

Обсуждение

В нашей работе проводилось определение уровня эндотелиальных вазоактивных медиаторов как маркеров наличия ЭД. Было выявлено, что пациентов с МС и АГ 1-й степени отличают повышенные значения большинства определяемых показателей. Так, уровни вазоконстрикторов были достоверно выше у пациентов с МС по сравнению с группой контроля, куда вошли здоровые добровольцы. Уровень метаболитов мощного вазодилататора NO в исследуемой группе существенно не отличался от группы контроля, а концентрация 6-кето-ПГФ1α в группе МС значимо превышала таковую в группе здоровых лиц.

В литературе имеются данные, свидетельствующие, что для пациентов с МС характерен повышенный уровень вазоконстрикторов [8]. В клинических исследованиях повышенная концентрация эндотелина-1 и TxB₂ определялась в плазме крови людей с ожирением и пациентов с СД [9–11], при этом показано, что адипоциты тучных людей способствуют высвобождению эндотелина-1 в 2,5 раза больше, чем адипоциты лиц с нормальной массой тела [12]. С другой стороны, при определении уровня вазодилататоров у пациентов с ИР в ряде работ выявлено его снижение, а в других работах – нормальный или повышенный уровень [13, 14]. В исследовании российских ученых продемонстрированы значимые различия в выработке вазодилататоров у тучных лиц в зависимости от степени ожирения. Так, у пациентов с избыточной массой

тела выявлен высокий уровень метаболитов NO, нарастание степени ожирения сопровождалось достоверным снижением концентрации последнего [15].

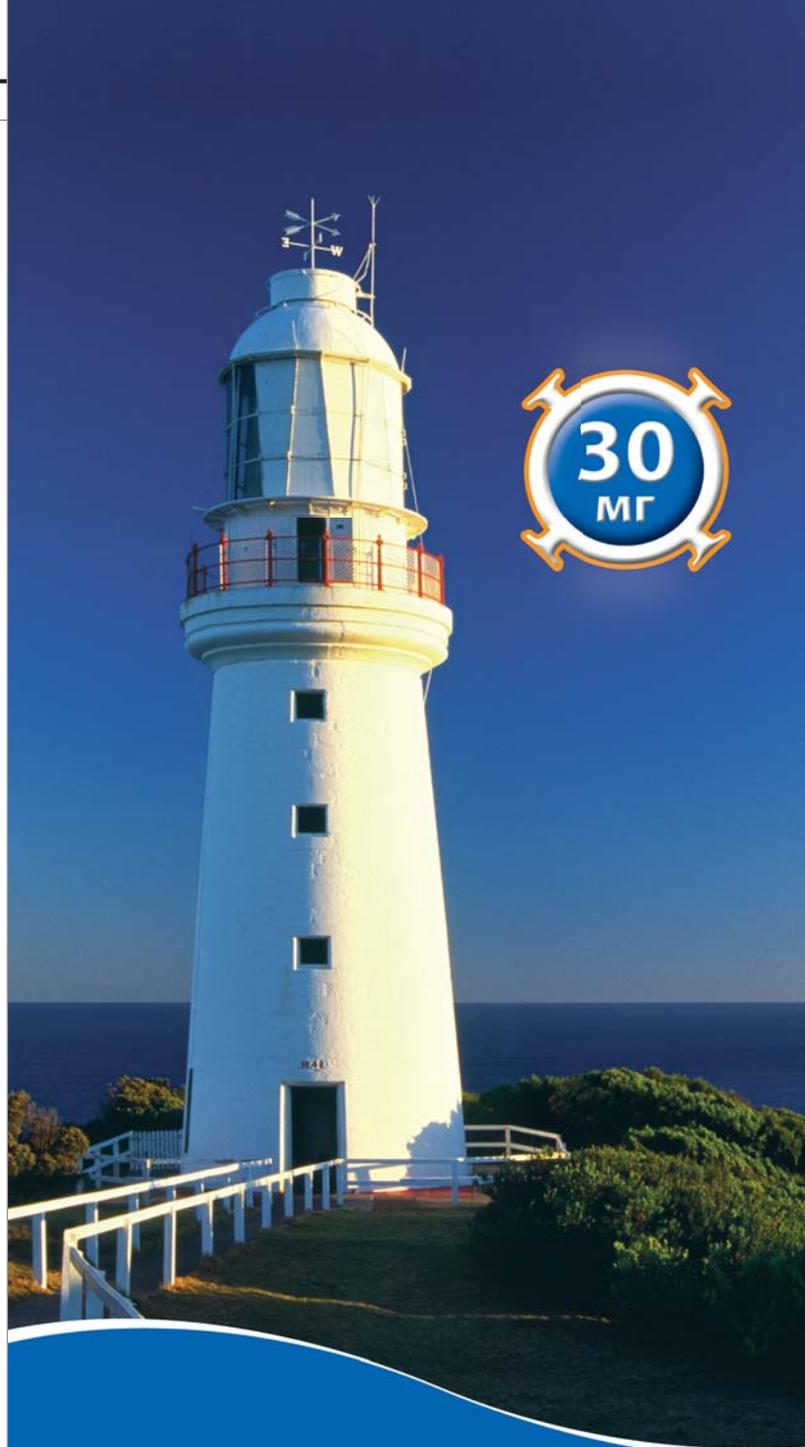
При анализе литературных данных в отношении продукции NO при ИР нами было отмечено, что в исследовании, где выявлен низкий уровень NO, чаще включались пациенты с ожирением и уже развившимися нарушениями углеводного обмена, такими как нарушение толерантности к глюкозе и СД [16, 17]. Пациентов с СД отличает более выраженная дисфункция эндотелия, на который оказывает повреждающее действие не только ГИ, но и хроническая гипергликемия и сопутствующие ей свободнорадикальные процессы и неферментативное гликозилирование белковых структур эндотелиоцитов [18]. У пациентов с МС без СД еще сохраняются механизмы компенсации, за счет которых увеличивается продукция вазодилататоров, в частности NO, как в ответ на повышенную выработку вазоконстрикторов, так и на активацию свободнорадикальных процессов. С течением времени и усилением ИР, с развитием новых патологических состояний компенсаторные механизмы истощаются и повышенный уровень вазодилататоров постепенно снижается, в конечном итоге становясь ниже нормальных значений.

Этим можно объяснить результаты, полученные в нашей работе. Нормальный уровень метаболитов NO у пациентов с МС, возможно, обусловлен сохранной компенсаторной реакцией эндотелия. Повышение базальной концентрации 6-кето-ПГФ_{1α}, очевидно, является также компенсаторным механизмом, направленным на усиление вазодилатации в ответ на высокие уровни вазоконстрикторов – эндотелина-1 и ТхВ₂.

Таким образом, воздействие на ЭД у больных с МС является патогенетической составляющей терапии данной категории больных. С этой целью широкое применение получили препараты, непосредственно влияющие на состояние эндотелия сосудов, – статины. В нашей работе на фоне монотерапии аторвастатином отмечалось позитивное изменение большинства вазоактивных медиаторов. Исходно повышенный уровень ТхВ₂ достоверно снизился и достиг уровня нормальных значений по сравнению с группой контроля. Отмечалась некая тенденция к снижению эндотелина-1. Терапия аторвастатином позитивно отразилась на уровне вазодилататоров – концентрация метаболита NO значимо повысилась, а уровень исходно повышенного 6-кето-ПГФ_{1α} снизился до нормальных значений. Позитивное действие аторвастатина на функцию эндотелия также подтверждено множеством исследований и расценивается как класс-эффект. Доказано, что аторвастатин повышает функциональную активность eNOS путем прямой стимуляции ее экспрессии, а также через ингибирование выработки белка кавеолина-1, который снижает активность данного фермента [19].

Благотворное влияние на функцию эндотелия характерно и для препаратов группы БКК, в частности для амлодипина. Большинство ученых сходятся во мнении, что амлодипин улучшает ЭД также за счет увеличения выработки NO [20]. Кроме того, существуют сведения о том, что амлодипин повышает активность NO-синтазы [21] и способствует уменьшению содержания маркеров оксидантного стресса [22]. Однако в проведенном исследовании уровень NO на фоне приема амлодипина не претерпел значимых изменений. С другой стороны, терапия амлодипином привела к снижению исходно повышенного уровня вазоконстрикторов – эндотелина-1 и ТхВ₂, динамика последнего достигла статистической достоверности. На фоне нормализации уровня вазоконстрикторов отмечалось снижение исходно высокого уровня 6-кето-ПГФ_{1α}. В ряде экспериментальных и пилотных клинических исследований при применении амлодипина выявлены аналогичные эффекты на уровень вазоконстрикторов [23, 24].

Комбинированная терапия амлодипином и аторвастатином у больных с МС и АГ 1-й степени сопровождалась



достоверным снижением уровня вазоконстрикторов – ТхВ₂ и эндотелина-1, снижением исходно повышенной концентрации 6-кето-ПГФ_{1α}, а также способствовала некоторому повышению уровня метаболита NO. В связи с этим можно говорить об определенном синергетическом действии препаратов в данной комбинации.

Сочетанное применение амлодипина и аторвастатина доказало свою перспективность в достижении целевых

уровней АД и показателей липидного обмена в ряде крупных исследований (AVALON, JEWEL). Результаты представленной работы показали значимое позитивное изменение уровней эндотелиальных вазоактивных медиаторов при применении данной комбинации у пациентов с МС и АГ 1-й степени. Выявленные изменения, бесспорно, ведут к уменьшению ЭД, снижению развития и прогрессирувания атеросклероза и связанных с ним ССО.

Литература/References

1. Галицин П.В., Аксенова А.В., Елфимова Е.М. и др. Синдром обструктивного апноэ сна и дисфункция эндотелия. Системные гипертензии. 2013; 10 (3): 85–92. / Galitsin PV, Aksenova AV, Elfimova EM et al. Obstructive sleep apnea syndrome and endothelial dysfunction. Systemic Hypertension 2013; 10 (3): 85–92.
2. Чазова И.Е., Мычка В.В. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2008. / Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolicheskiy sindrom. M.: Media Medika, 2008. [in Russian]
3. Sarafidis PA, Bakris GL. Review: insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 379–85.
4. Campia U, Tesauro M, Cardillo C. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness. Br J Pharmacol 2012; 165 (3): 561–73.
5. Чазова И.Е., Мычка В.В. Ожирение. Руководство для врачей под ред. И.И.Дедова. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. / Chazova I.E., Mychka V.B. Ozhirenie. Rukovodstvo dlya vrachev pod red. I.I.Dedova. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2004. [in Russian]
6. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск. Рус. мед. журн. 2001; 9: 352–3. / Karpov Yu.A., Sorokin E.V. Statiny, endotelii i serdечно-sosudistyiy risk. Rus. med. zhurn. 2001; 9: 352–3. [in Russian]
7. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению МС (2-й пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2009; 7 (6); Прил. 2. / Rekomendatsii ekspertov VNOK po diagnostike i lecheniyu MS (2-y peresmotr). Kardiovask. terapiya i profilaktika. 2009; 7 (6); Pril. 2. [in Russian]
8. Mendizábal Y, Llorens S, Nava E. Hypertension in metabolic syndrome: vascular pathophysiology. Int J Hypertens 2013; 2013. doi: 10.1155/2013/230868. Epub 2013 Mar 20.
9. Morise T, Takeuchi Y, Kawano M et al. Increased plasma levels of immunoreactive endothelin and von Willebrand factor in NIDDM patients. Diabetes Care 1995; 18 (1): 87–9.
10. Da Silva AA, Kuo JJ, Tallam LS, Hall JE. Role of endothelin-1 in blood pressure regulation in a rat model of visceral obesity and hypertension. Hypertension 2004; 43 (2): 383–7.
11. Graziani F, Biasucci LM, Cialdella P et al. Thromboxane production in morbidly obese subjects. Am J Cardiol 2011; 107 (11): 1656–61.
12. Van Harmelen V, Eriksson A, Åström G et al. Vascular peptide endothelin-1 links fat accumulation with alterations of visceral adipocyte lipolysis. Diabetes 2008; 57 (2): 378–86.
13. Tessari P, Cecchet D, Artusi C et al. Roles of insulin, age, and asymmetric dimethylarginine, on nitric oxide synthesis in vivo. Diabetes 2013; Mar 8.
14. Caimi G, Hopps E, Montana M et al. Evaluation of nitric oxide metabolites in a group of subjects with metabolic syndrome. Diabetes Metab Syndr 2012; 6 (3): 132–5.
15. Куршаков А.А. Инсулинорезистентность и оксид азота на ранней стадии метаболического синдрома. Вестн. Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И.Мечникова. 2009; 2/1 (31): 125–9. / Kurshakov A.A. Insulinorezistentnost' i oksid azota na ranney stadii metabolicheskogo sindroma. Vestn. Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii im. I.I.Mechnikova. 2009; 2/1 (31): 125–9. [in Russian]
16. Siervo M, Bluck LJ. In vivo nitric oxide synthesis, insulin sensitivity, and asymmetric dimethylarginine in obese subjects without and with metabolic syndrome. Metabolism 2012; 61 (5): 680–8.
17. Hink U, Li H, Mollnau H et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Circulation Research 2001; 88: e14.
18. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? РМЖ. 2001; 9: 2226. / Shestakova M.V. Disfunktsiya endotelii – prichina ili sledstvie metabolicheskogo sindroma? RMZh. 2001; 9: 2226. [in Russian]
19. Чазова И.Е., Мычка В.В. Влияние гиполипидемической терапии на инсулинорезистентность у пациентов с метаболическим синдромом. Системные гипертензии. 2004; 1: 16–8. / Chazova I.E., Mychka V.B. Vliyaniye gipolipidemicheskoy terapii na insulinorezistentnost' u patsientov s metabolicheskim sindromom. Systemic Hypertension. 2004; 1: 16–8. [in Russian]
20. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. При всем богатстве выбора другой альтернативы нет. Исследование ЭТНА Плюс. Системные гипертензии. 2007; 2: 36–9. / Chazova I.E., Ratova L.G. Pri vsem bogatstve vybora drugoy al'ternativy net. Issledovanie ETNA Plus. Systemic Hypertension. 2007; 2: 36–9. [in Russian]
21. Batova S, DeWever J, Godfraind T et al. The calcium channel blocker amlodipine promotes the unclamping of eNOS from caveolin in endothelial cells. Cardiovasc Res 2006; 71 (3): 478–85.
22. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Effect of calcium antagonist or beta blockade treatment on nitric oxide-dependent vasodilation and oxidative stress in essential hypertensive patients. J Hypertens 2001; 19 (8): 1379–86.
23. Rashidi B, Mohammadi M, Mirzaei F et al. Amlodipine treatment decreases plasma and carotid artery tissue levels of endothelin-1 in atherosclerotic rabbits. Pathophysiology 2011; 18 (2): 137–42.
24. Kara-Perz H, Kosicka T, Perz S. Is hypotensive effectiveness of amlodipine therapy in smokers connected with endothelin-1 (ET-1) concentration? Przegl Lek 2007; 64 (10): 703–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Блинова Наталья Владимировна – лаб.-исследователь отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: nat-cardio1@yandex.ru

Масенко Валерий Павлович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, рук. отд. гипертонии, дир. Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Функциональное состояние почек и артериальная гипертензия у коренных и некоренных жителей Горной Шории

М.Ю.Огарков^{1,2}, Е.С.Филимонов^{✉1}, Т.А.Мулерова^{1,2}, А.А.Кузьмина²

¹ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава России. 654005, Россия, Кемеровская область, Новокузнецк, просп. Строителей, д. 5;

²ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. 650002, Россия, Кемеровская область, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Цель: исследовать взаимосвязь артериальной гипертензии (АГ) с функциональным состоянием почек у коренного и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы. Обследованы 370 жителей Горной Шории (113 мужчин и 257 женщин). Средний возраст обследуемых составил 51,07±1,46 и 52,93±0,96 года. Всем обследованным определен уровень креатинина крови и рассчитан его клиренс по формуле Кокрофта–Голта. Для определения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) полученные значения приводили к средней площади поверхности тела (1,73 м²). Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.1, значимыми различия признавались при $p < 0,05$.

Результаты. Среди жителей Горной Шории выявлены 188 (50,81%) человек с АГ. Средняя величина артериального давления (АД) и частота АГ у лиц с почечной дисфункцией были выше, чем у жителей с нормальной функцией почек. У жителей Горной Шории с АГ выявлено значимое снижение рСКФ по сравнению с лицами с нормальным АД, в то время как повышение среднего уровня креатинина крови было только у женщин с АГ.

Заключение. Доля жителей с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² у шорцев оказалась значимо ниже, чем среди некоренного населения: 3,65% против 10,67%, $p = 0,0082$, а среди больных АГ достоверно выше, чем среди лиц с нормальным АД, – 11,17% против 2,75%, $p = 0,0015$. Установлено, что средний уровень креатинина крови у мужчин был выше, чем у женщин, а среднее значение рСКФ не зависело от пола. Средний уровень креатинина оказался ниже у коренных жителей по сравнению с некоренными, а средняя величина рСКФ – выше только у женщин-шорцев.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, почечная дисфункция, коренные жители Горной Шории.

✉ 171fes@gmail.com

Для цитирования: Огарков М.Ю., Филимонов Е.С., Мулерова Т.А. Кузьмина А.А. Функциональное состояние почек и артериальная гипертензия у коренных и некоренных жителей Горной Шории. Системные гипертензии. 2015; 1: 43–46.

Functional state of kidneys and arterial hypertension among indigenous and nonindigenous residents of Mountain Shoria

M.Yu.Ogarkov^{1,2}, E.S.Filimonov^{✉1}, T.A.Mulerova^{1,2}, A.A.Kuzmina²

¹Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians of the Ministry of Health of the Russian Federation. 654005, Russian Federation, Novokuznetsk, prosp. Stroitelei, d. 5;

²Scientific-Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi bul'var, d. 6.

Goal: to investigate the interrelation between arterial hypertension and functional state of kidneys among indigenous and nonindigenous Mountain Shoria residents.

Material and methods. 370 Mountain Shoria residents (consisting of 113 men and 257 women) were examined. All examinees were 51,07±1,46 and 52,93±0,96 years old on average. The level of blood creatinine was determined by all examinees. Its clearance was calculated according to the Cockcroft-Gault formula in order to determine the glomerular filtration rate. The calculated values were matched with the average square of the body surface (approximately 1,73 square meters). The whole statistical processing was carried out with the help of the Statistica 6.1 programme, significant differences were accepted at $p < 0,05$.

Results. 188 people with arterial hypertension were found out among the examined Mountain Shoria residents (this number amounts to 50,81%). The average blood pressure value and the frequency of arterial hypertension among the examinees with renal dysfunction were higher, than among the residents with normal renal function. It was also found out, that the significant reduction of the glomerular filtration rate was typical for the Mountain Shoria residents with arterial hypertension. At the same time the rise in the average level of blood creatinine was noticed only among the women with arterial hypertension.

Conclusion. The amount of examinees with the glomerular filtration rate less than 60 ml/min/1,73 sq.m. among the indigenous residents was found to be determinately less than those among the nonindigenous ones, namely 3,65% against 10,67%, by $p = 0,0082$. The amount of examinees with the glomerular filtration rate was proved to be much higher by the patients with arterial hypertension than by the persons with normal blood pressure (11,17% against 2,75%, by $p = 0,0015$). It has been scientifically proved that the average level of blood creatinine by the male examinees was higher, than by the female examinees, and the average value of the glomerular filtration rate was independant upon the sex. The average creatinine level was lower among the indigenous residents than that of the nonindigenous, and the average value of glomerular filtration rate was found out to be higher only by the female indigenous residents.

Key words: arterial hypertension, renal dysfunction, indigenous residents of Mountain Shoria.

✉ 171fes@gmail.com

For citation: Ogarkov M.Yu., Filimonov E.S., Mulerova T.A., Kuzmina A.A. Functional state of kidneys and arterial hypertension among indigenous and nonindigenous residents of Mountain Shoria. Systemic Hypertension. 2015; 1: 43–46.

Введение

В последние годы была разработана и принята концепция кардиоренальных взаимодействий, а почечная дисфункция (ПД) признана в качестве одного из компонентов новой классификации артериальной гипертензии (АГ) в разделах поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [1]. Получены убедительные данные о том, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности находятся в обратной зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2]. Основную роль в развитии и прогрессировании хро-

нической болезни почек (ХБП) играет АГ, распространенность которой достигает 40% среди взрослого населения России [1]. Обнаружены универсальные механизмы повреждающего действия АГ на почки, заключающиеся в развитии патологической гиперфильтрации, гипертрофии клубочков с последующим развитием нефросклероза и терминальной почечной недостаточности [3–5]. Своевременное назначение нефропротективной терапии и выявление причин прогрессирования ХБП способствуют увеличению продолжительности жизни пациентов с помощью коррекции модифицируемых факторов

риска, большинство из которых является таковыми и в отношении сердечно-сосудистой патологии [6, 7].

Согласно результатам последних эпидемиологических исследований частота ХБП среди населения составляет от 11 до 17% [4, 8]. При этом доказано, что повышение уровня креатинина крови и снижение СКФ – предикторы развития не только самой АГ, но и ее осложнений [1, 2]. Однако взаимосвязь АГ с почечной функцией в разных этнических группах малых народов Западной Сибири остается неизученной.

Цель: исследовать взаимосвязь АГ с функциональным состоянием почек у коренного и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование населения труднодоступных районов Горной Шории. Сплошным методом обследованы 370 человек, из которых 192 (51,89%) человека – коренное и 178 (48,11%) – некоренное население (табл. 1). Выборка состояла из взрослого населения, включающего лиц 18 лет и старше. Средний возраст обследуемых составил 51,07±1,46 года у мужчин, 52,93±0,96 – у женщин ($p=0,286$). Обследование проводилось в условиях экспедиции, в состав которой вошли специалисты ФГБНУ НИИ КПССЗ и ГБОУ ДПО НГИУВ – кардиолог, терапевт, эндокринолог, офтальмолог, невролог. Осмотры проводились по стандартным методикам на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов.

Измерение артериального давления (АД) проводилось ртутным сфигмоманометром после 10-минутного отдыха двукратно на обеих руках по методике Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ (1980 г.) с интервалом в 5 мин. Результаты первого и второго измерений с точностью до 2 мм рт. ст. вносились в анкету, после чего вычислялось среднее арифметическое двух измерений. АГ определялась по критериям ВОЗ/Международного общества по артериальной гипертонии 1999 г.: систолическое АД (САД) больше или равно 140 мм рт. ст., диастолическое (ДАД) – больше или равно 90 мм рт. ст. Кроме этого, диагноз АГ устанавливался независимо от уровня АД на фоне приема гипотензивных препаратов.

В исследуемой когорте определен уровень креатинина крови и рассчитан его клиренс по формуле Кокрофта–Голта [(140 - возраст) × масса тела × 88 / 72 × уровень креатинина для мужчин, для женщин данные умножались на 0,85]. Для определения расчетной СКФ (рСКФ) полученные значения приводили к средней площади поверхности тела человека (1,73 м²) [2, 8].

С целью оценки взаимосвязи функции почек и АГ все обследованные были разделены на 2 группы: лица с нормальной функцией почек (рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²) и лица с почечной дисфункцией – ПД (рСКФ < 90 мл/мин/1,73 м²). В 1-ю группу вошли 227 (61,35%) человек, во 2-ю – 143 (38,65%). В группе лиц с нормальной почечной функцией были 132 коренных (34,8% мужчин и 65,2% женщин) и 95 некоренных жителей (28,4% мужчин и 71,6% женщин). Среди лиц с ПД были 60 коренных

(45% шорцев и 55% шорок) и 83 некоренных жителя (15,7% мужчин и 84,3% женщин).

Для характеристики количественных показателей рассчитывались средняя арифметическая величина (M) и ошибка средней (m). При фактическом распределении, близком к нормальному, и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовались параметрические критерии сравнения количественных показателей, при несоблюдении данных условий – непараметрические аналоги. По качественным показателям рассчитывался удельный вес (процент) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.1.

Результаты

Средний уровень креатинина у мужчин был выше, чем у женщин: 70,01±1,49 мкмоль/л против 65,18±1,22 мкмоль/л ($p=0,021$). У мужчин вычисленный нижний квартиль уровня креатинина составил 59 мкмоль/л, верхний – 79 мкмоль/л, следовательно, 50% обследованных мужчин находятся в диапазоне креатинина от 59 до 79 мкмоль/л. У женщин нижний квартиль уровня креатинина был значительно ниже и составил 53 мкмоль/л, а верхний – 74 мкмоль/л. По среднему значению рСКФ различий между полами не было: 106,27±2,86 мл/мин/1,73 м² у мужчин против 102,13±2,34 мл/мин/1,73 м² у женщин ($p=0,300$). Вычисленный нижний квартиль величины рСКФ у мужчин составил 81,2 мл/мин/1,73 м², верхний – 131,3 мл/мин/1,73 м², у женщин – 75,4 и 121,4 мл/мин/1,73 м² соответственно. Нижние и верхние квартили уровня креатинина и величины рСКФ свидетельствуют о тенденции к более низким значениям у женщин по сравнению с мужчинами.

В свою очередь средний уровень креатинина у коренных жителей был ниже, чем у некоренных: 62,45±1,17 мкмоль/л против 71,19±1,50 мкмоль/л ($p < 0,0001$). У представителей коренной национальности вычисленный нижний квартиль уровня креатинина составил 51 мкмоль/л, верхний – 72 мкмоль/л, а у некоренного населения нижний квартиль был значительно выше: 58 мкмоль/л, как и верхний квартиль – 81 мкмоль/л. Средняя величина рСКФ наоборот была выше у представителей коренного населения: 110,09±2,52 мл/мин/1,73 м² по сравнению с некоренными жителями – 96,17±2,61 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,0001$). Нижний квартиль величины рСКФ у представителей шорской национальности был 81,2 мл/мин/1,73 м², верхний – 132,4 мл/мин/1,73 м², а у некоренных жителей – 73,6 и 111,8 мл/мин/1,73 м² соответственно. Таким образом, выявлены более низкие значения границ квартильного размаха уровня креатинина и более высокие – величины рСКФ у коренного населения по сравнению с некоренным.

Выявлено, что среди мужчин средний уровень креатинина статистически значимо меньше у представителей коренного этноса: 60,12±1,78 мкмоль/л по сравнению с некоренным – 75,13±2,57 мкмоль/л ($p=0,009$).

Среди женщин выявлена аналогичная закономерность: у шорок средний уровень креатинина также значимо ни-

Таблица 1. Распределение обследованных жителей Горной Шории по полу и национальной принадлежности

Национальность	Пол				Всего	
	мужчины		женщины			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Коренное население	73	19,73	119	32,16	192	51,89
Некоренное население	40	10,81	138	37,30	178	48,11
Всего	113	30,54	257	69,46	370	100,00

Таблица 2. Средние значения креатинина и рСКФ у обследованных в зависимости от наличия АГ

Группа	Креатинин, мкмоль/л			рСКФ, мл/мин/1,73 м ²		
	с АГ	без АГ	p	с АГ	без АГ	p
Мужчины-шорцы (n=73)	69,27±3,15	66,31±2,10	0,4405	90,81±6,03*	114,88±4,29	0,0023
Мужчины некоренной национальности (n=40)	76,32±3,75	73,13±2,92	0,5553	97,95±5,15	113,53±7,74	0,0895
Женщины-шорки (n=119)	64,63±2,34*	55,97±1,86	0,0041	93,30±4,04**	124,43±4,41	0,0001
Женщины некоренной национальности (n=138)	71,97±2,22	66,22±2,89	0,1271	87,64±3,36*	106,59±5,99	0,0034

*p<0,05, **p<0,001.

же у лиц коренного населения по сравнению с некоренным – 59,54±1,50 мкмоль/л против 69,87±1,77 мкмоль/л (p=0,0002).

Среднее значение рСКФ у мужчин-шорцев не отличалось от мужчин некоренной национальности: 107,62±3,71 мл/мин/1,73 м² против 103,80±4,44 мл/мин/1,73 м² (p=0,052), средняя величина рСКФ среди женщин-шорок была значимо выше: 111,61±3,38 мл/мин/1,73 м² против 93,96±3,08 мл/мин/1,73 м² соответственно (p<0,0001).

Установлено, что доля лиц с рСКФ<60 мл/мин/1,73 м² среди коренного населения почти в 3 раза меньше, чем среди некоренных жителей: 7 (3,65%) человек против 19 (10,67%) человек, различия достоверны, $\chi^2=6,98$, p=0,0082.

При обследовании населения Горной Шории выявлены 188 (50,81%) человек с АГ, что значительно выше среднероссийских показателей: 41,59% у мужчин и 54,86% у женщин.

Средний уровень креатинина у женщин с АГ оказался значимо выше, чем у женщин без АГ: 69,25±1,68 мкмоль/л против 60,03±1,66 мкмоль/л (p<0,0001), а средняя величина рСКФ – ниже: 89,60±2,61 мл/мин/1,73 м² против 117,35±3,65 мл/мин/1,73 м² (p<0,0001). В свою очередь, средний уровень креатинина у мужчин с АГ и без АГ значимо не отличался: 73,02±2,51 мкмоль/л против 67,76±1,76 мкмоль/л, но средняя величина рСКФ у мужчин с АГ была значимо ниже: 94,64±3,92 мл/мин/1,73 м² против 114,57±3,72 мл/мин/1,73 м² (p=0,0004).

При сравнении средних значений креатинина и рСКФ у женщин и мужчин, имеющих и не имеющих АГ, установлены значимые различия по среднему значению рСКФ. Оно оказалось выше у женщин шорской национальности без АГ (124,43±4,41 мл/мин/1,73 м²) по сравнению с шорками с АГ (93,30±4,04 мл/мин/1,73 м², p<0,0001); у шорцев без АГ по сравнению с шорцами с АГ: 114,88±4,29 мл/мин/1,73 м² против 90,81±6,03 мл/мин/1,73 м² (p=0,0023); а также у женщин некоренной национальности без АГ: 106,60±6,0 мл/мин/1,73 м² против 87,64±3,36 мл/мин/1,73 м² у некоренных женщин с АГ (p=0,0034). Установлено, что у женщин коренной национальности с АГ средний уровень креатинина был значимо выше, чем у шорок без АГ: 64,63±2,34 мкмоль/л против 55,97±1,86 мкмоль/л (p=0,004). Различия между остальными группами не достигают статистической значимости (табл. 2).

Средний уровень САД у представителей коренного населения с ПД оказался значимо выше, чем у коренных жителей без ПД (147,13±3,52 мм рт. ст. против 128,34±1,60 мм рт. ст., p<0,0001), как и у лиц некоренной национальности с ПД и без нее (145,04±2,74 мм рт. ст. против 134,92±1,92 мм рт. ст. соответственно, p=0,0023). При оценке среднего ДАД значимые различия выявлены только у коренных жителей: средний уровень ДАД составил 84,81±1,53 мм рт. ст. при наличии ПД против 81,13±1,05 мм рт. ст. у лиц без ПД, p=0,0498.

В свою очередь частота АГ среди коренных жителей с ПД оказалась достоверно выше, чем у лиц шорской национальности без ПД: 61,67% против 25,76% ($\chi^2=22,82$, p<0,0001), так же как и среди некоренных жителей с ПД (79,52% против 53,68% у лиц без ПД, $\chi^2=20,12$, p=0,0003).

Обсуждение

В отечественной и зарубежной литературе имеются сведения о взаимосвязи функции почек с уровнем АД и наличием АГ, однако они довольно противоречивы [1, 2, 4]. Так, по данным разных авторов, гипертоническая нефропатия как проявление ХБП возникает от 1,5% (Г.М.Орлова, 2002) до 37,8% (В.Г.Шеметова, 2009) больных АГ [9]. В нашем исследовании доля лиц с рСКФ<60 мл/мин/1,73 м² среди больных АГ оказалась достоверно больше, чем среди здоровых: 11,17% против 2,75% ($\chi^2=10,04$, p=0,0015).

Нами были проанализированы показатели САД, ДАД и частота АГ у жителей Горной Шории со сниженной и нормальной почечной функцией. Оказалось, что у представителей коренного этноса среднее значение САД и ДАД, а также частота АГ значимо выше при сниженной функции почек. У некоренных жителей со сниженной функцией почек обнаружены более высокий уровень САД и большая доля лиц с АГ, чем среди некоренных жителей с нормальной почечной функцией. Выявленное в нашей работе снижение почечной функции у больных АГ независимо от пола и национальной принадлежности соответствует данным других исследований.

При оценке функции почек у населения Горной Шории были выявлены гендерные различия уровня креатинина крови, который оказался выше у мужчин вне зависимости от национальности, при этом значимых различий по величине рСКФ не обнаружено. Также средний уровень креатинина у лиц шорской национальности был ниже, а средняя величина рСКФ выше, чем у некоренных жителей.

Результаты, полученные в нашем исследовании, отличаются от данных других авторов, изучавших распространенность почечной патологии у малых народов Западной Сибири. Так, при проведении скрининга среди взрослого населения Республики Тыва признаки ренальной дисфункции в виде снижения СКФ обнаружены в 37,4% случаев, а критерии хронической болезни почек выявлены у 24,3% обследованных (А.Ш.Бодур-Ооржак, 2006).

Полученные данные могут использоваться для оценки риска осложнений и разработки программ профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Горной Шории путем определения уровня АД, креатинина крови, расчета СКФ с выделением группы лиц с ПД и последующим назначением нефропротективной терапии.

Заключение

Частота АГ и средний уровень АД в двух этнических группах Горной Шории со сниженной функцией почек были значимо выше, чем у лиц с нормальной почечной функцией.

У представителей коренного населения средний уровень креатинина крови был значимо ниже, чем у лиц некоренной национальности, независимо от половой принадлежности. Среднее значение рСКФ у шорок было значимо выше, чем у некоренных женщин, а у мужчин достоверных различий не установлено.

Среди женщин двух этнических групп АГ ассоциировалась с повышенным уровнем креатинина и снижением рСКФ.

Среди мужчин коренной и некоренной национальности АГ ассоциирована только с пониженной рСКФ.

Доля лиц с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² среди шорок оказалась значимо ниже, чем у некоренного населения: 3,65% против 10,67%, а у больных АГ значимо выше, чем среди лиц с нормальным АД, – 11,17% против 2,75%.

Литература/References

1. Национальные клинические рекомендации. М.: МЕДИ Экспо, 2009; с. 8–37. / Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii M.: MEDI Ekspo, 2009; s. 8–37. [in Russian]
2. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. М., 2013; с. 59. / Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaya bolezni' pochek: strategii kardio-nefroproteksii. Natsional'nye rekomendatsii. M., 2013; s. 59. [in Russian]
3. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М.Шилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; с. 605–6. / Nefrologiya: uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod. red. E.M.Shilova. M.: GEOTAR-Media, 2007; s. 605–6. [in Russian]
4. Иванов Д.Д. Лекции по нефрологии. Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. / Ivanov D.D. Lektsii po nefrologii. Donetsk: Izdatel' Zaslavskiy A.Yu., 2010. [in Russian]
5. Шейман Д.А. Патология почек. Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2013; с. 170–1. / Sheyman D.A. Patofiziologiya pochki. Per. s angl. M.: BINOM, 2013; s. 170–1. [in Russian]
6. Сапунова Д.А. Хроническая болезнь почек – современное наднозологическое понятие. Мед. вестник. 2013; 32: 10. / Sapunova D.A. Khronicheskaya bolezni' pochek – современное nadnozologicheskoe ponyatie. Med. vestnik. 2013; 32: 10. [in Russian]
7. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни почек и мочевых путей М.: Практик. медицина. 2011; 107. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. Bolezni pochek i mochevykh putey M.: Prakt. meditsina. 2011; 107. [in Russian]
8. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. СПб.: Левша, 2012; с. 4–6. / Khronicheskaya bolezni' pochek: osnovnye printsipy skrinin-ga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniyu. Natsional'nye rekomendatsii. SPb.: Levsha, 2012; s. 4–6. [in Russian]
9. Шеметова В.Г., Зарубина И.П. Скрининг почечной функции у амбулаторных больных с артериальной гипертензией. Сиб. мед. журн. 2009; 4: 71–3. / Shemetova V.G., Zarubina I.P. Skrininng pochechnoy funktsii u ambulatornykh bol'nykh s arterial'noy gipertoniey. Sib. med. zhurn. 2009; 4: 71–3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Огарков Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ, зав. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НИИ КПССЗ

Филимонов Егор Сергеевич – клин. ординатор каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ. E-mail: 171fes@gmail.com

Мулера Татьяна Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ, науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НИИ КПССЗ

Кузьмина Анастасия Александровна – мл. науч. сотр. лаб. исследования гомеостаза ФГБУ КПССЗ

Медико-социальные факторы риска развития артериальной гипертензии у работников угольных разрезов

Е.В.Индукеева[✉], С.А.Макаров, М.Ю.Огарков

ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Риск сердечно-сосудистых осложнений неуклонно возрастает с повышением артериального давления и значительно увеличивается при наличии других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, малоподвижный образ жизни, злоупотребление алкоголем, стрессы, дислипидемии, метаболический синдром, сахарный диабет) и снижает качество жизни человека, что особо значимо для лиц, занятых тяжелым физическим трудом. У работников угольных разрезов наиболее распространенными медико-социальными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии являются: избыточная масса тела и ожирение, наличие вредных привычек и недостаточный уровень образования. Необходимо дальнейшее изучение закономерностей распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников угольных разрезов для разработки, реализации и оценки эффективности профилактических мероприятий, направленных на снижение факторов сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы сердечно-сосудистого риска, работники угольных разрезов.

✉indelen@mail.ru

Для цитирования: Индукаева Е.В., Макаров С.А., Огарков М.Ю. Медико-социальные факторы риска развития артериальной гипертензии у работников угольных разрезов. Системные гипертензии. 2015; 1: 47–51.

Medical and social risk factors for arterial hypertension in coal miners

E.V.Indukaeva[✉], S.A.Makarov, M.Yu.Ogarkov

Scientific-Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi bul'var, d. 6

The risk of cardiovascular complications increases steadily with increases in arterial pressure and is significantly intensified in the presence of other risk factors for cardiovascular disease (smoking, sedentary lifestyle, alcohol abuse, stress, dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus). It reduces the quality of life, which is especially important for people, engaged in heavy physical labor. The most common medical and social risk factors for cardiovascular disease and hypertension in coal miners are the following: overweight and obesity, bad habits and lack of education. The further study of the prevalence pattern of risk factors for cardiovascular disease in coal miners is required to develop, implement and evaluate the efficiency of preventive measures towards reducing cardiovascular risk factors.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk factors, coal miners.

✉indelen@mail.ru

For citation: Indukaeva E.V., Makarov S.A., Ogarkov M.Yu. Medical and social risk factors for arterial hypertension in coal miners. Systemic Hypertension. 2015; 1: 47–51.

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее важных медицинских и социальных проблем во всем мире в силу широкого распространения и ведущей роли в развитии сердечно-сосудистых осложнений, смертности, временной или стойкой утраты трудоспособности и ухудшения качества жизни больных [15]. Риск сердечно-сосудистых осложнений неуклонно возрастает с повышением артериального давления (АД) и значительно увеличивается при наличии других факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (курение, малоподвижный образ жизни, злоупотребление алкоголем, стрессы, дислипидемии, метаболический синдром, сахарный диабет), снижает качество жизни человека, что особо значимо для лиц, занятых тяжелым физическим трудом [2]. Среди основных факторов, определяющих физическое и психическое здоровье человека, – обстановка на рабочем месте, где человек проводит значительную часть своего времени. По исследованиям в организованных коллективах доказано: чем больше ФР было у работника, тем большим был риск формирования АГ на рабочем месте [20]. Многочисленными исследованиями доказано влияние на уровень АД таких факторов, как: характер производственной деятельности и интенсивность труда, уровень образования, жилищные условия, неблагоприятная экологическая обстановка [9]. Предприятия, непосредственно заинтересованные в поддержке деятельности, направленной на улучшение здоровья работников и, таким образом, на сохранение трудового потенциала квалифицированных

кадров, могут оказывать существенное влияние на модификацию образа жизни сотрудников [1].

Известно, что среди факторов, влияющих на уровень АД, только пол, наследственность и возраст не поддаются коррекции [5, 7, 11, 19]. К модифицируемым ФР АГ относятся: дислипидемия, курение, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет типа 2, абдоминальное ожирение, употребление алкоголя, низкая физическая активность, низкий социальный и образовательный статус, психосоциальный стресс, факторы окружающей среды и др. [3, 4, 12, 19].

Дислипидемия выявляется более чем у 1/2 населения. В России 60% взрослого населения имеют холестерин (ХС) более 5,8 ммоль/л (при норме до 5,0 ммоль/л), а 20% – выше 6,5 ммоль/л, что не только определяет высокий риск развития ССЗ, но и требует медикаментозной коррекции.

Одним из самых агрессивных ФР возникновения и прогрессирования ССЗ является курение. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире курят от 33 до 65% мужчин и почти столько же женщин. Частота курения в России является самой высокой среди развитых стран [16]. В России курение распространено у 63% мужчин и 9,7% женщин в возрасте от 15 лет и старше [8].

Неуклонно увеличивается число жителей, имеющих избыточную массу тела (индекс массы тела более 25 кг/м²), что связано как с нерациональным питанием, так и с низкой физической активностью. Ожирение является одним из распространенных заболеваний в мире. Так, в США 61% взрослого населения страдают избыточной массой

тела и ожирением. В России этот показатель 51%, в Великобритании – 51%, в Германии – 50%, тогда как в Китае ожирением страдают лишь 15% взрослого населения. По сравнению с периодом 1960-х годов в 2000 г. зарегистрировано увеличение распространенности ожирения почти вдвое. В целом смертность от сердечно-сосудистых событий растет пропорционально степени ожирения [22].

Не вызывает сомнений влияние алкоголя на уровень АД. Доказано, что злоупотребление алкоголем (более 30 г в пересчете на чистый этанол в день) увеличивает распространенность АГ и приводит к росту как систолического, так и диастолического АД [12, 17].

В современной России практически все разновидности трудовой деятельности сопряжены с психосоциальным стрессом. Большое место занимают средства массовой информации, которые изобилуют негативными сообщениями.

Кемеровская область является одним из наиболее урбанизированных регионов России с высокой концентрацией угольной, химической и металлургической промышленности. Смертность от ССЗ среди населения Кемеровской области в 2007 г. была выше, чем по России, на 6,4%; распространенность инфаркта миокарда (ИМ) больше, чем в Новосибирской (на 43,1%) и Томской (на 40,9%) областях [13].

Несмотря на проводимые в Кемеровской области организационные мероприятия по улучшению демографической ситуации, способствующие существенному снижению смертности населения от ССЗ, прежде всего его трудоспособной части – с 778 на 100 тыс. человек в 2010 г. до 647,7 на 100 тыс. человек в 2013 г., этот показатель остается высоким [10].

Рабочий коллектив является оптимальной моделью для реализации профилактических мероприятий. Однако для разработки и внедрения индивидуализированных профилактических программ необходим анализ распространенности ФР ССЗ с учетом профессиональной принадлежности.

Цель – изучить медико-социальные факторы развития АГ у работников угольных разрезов.

Материал и методы

Исследование проведено в течение 5 лет среди работников угольных разрезов Кемеровской области в рамках углубленного периодического медицинского осмотра.

Всего осмотрены 1173 человека, из них 906 (77,2%) мужчин и 267 (22,8%) женщин, средний возраст которых составил соответственно 40,4±10,5 и 44,2±9,02 года. В структуре группы по возрасту преобладают работники 41–50 лет (33,7%); см. таблицу.

Программа исследования состояла из трех этапов: сбор материала, его обработка и последующий анализ.

Исследование проводилось с использованием выборочного метода, критерием включения являлось наличие профессиональных вредностей.

Была разработана специальная анкета, которая состояла из вопросов, отражающих социальную характеристику респондентов, данные о ФР ССЗ, наличии АГ.

Для обработки данных использовались методы описательной, параметрической и непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде средней величины со стандартным отклонением [M(δ)]. Качественные данные представлены в виде относительной величины с ее 95% доверительным интервалом. Оценка характера распределения количественных показателей осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, равенство дисперсий в сравниваемых группах – с помощью критерия Левина. При нормальном распределении и равенстве дисперсий в сравниваемых группах оценка различий количественных показателей проводилась t-критерием Стьюдента (для 2 групп) и дисперсионным анализом (для 3 и более групп), с последующим апостериорным сравнением средних – критерием наименьшей значимой разницы. В целях оценки влияния

Структура исследуемой группы		
Социальный фактор	п	Удельный вес
Пол		
Мужской	906	77,2
Женский	267	22,8
Возрастные группы		
19–30 лет	234	20,2
31–40 лет	281	24,3
41–50 лет	390	33,7
51 год и старше	252	21,8
Профессиональные группы		
ВТТ	312	27,0
МСТ	319	27,6
ТП	212	18,4
РОиУТ	312	27,0

2 и более качественных предикторов на количественный показатель использовался многофакторный дисперсионный анализ. В случае отклонения распределения изучаемого количественного признака от нормального использовались непараметрические методы: при 2 группах сравнения – критерий Манна–Уитни, при 3 и более группах – критерий Крускала–Уоллиса. Различия качественных показателей оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принимался 0,05.

Результаты исследования

Среди обследованных 20,2% относились к возрастной категории 19–30 лет, 24,3% – 31–40 лет, 33,7% – 41–50 лет, в возрасте старше 50 лет были 21,8%. Таким образом, наиболее многочисленной была возрастная группа 41–50 лет, как среди мужчин, так среди женщин (32,8 и 36,7% соответственно). Средний возраст составил 41,3±10,3 года, 40,4±10,5 года у мужчин и 44,2±9,0 года – у женщин.

Высшее образование имели 12,4% работников, среднее специальное – 43,0%, среднее – 44,6%. Среди женщин преобладали работники со средним образованием – 47,7%, среди мужчин – со среднеспециальным – 44,6%.

АГ выявлена у 24,8% обследованных, в том числе среди мужчин – у 23,2%, среди женщин – у 30,7% ($p=0,0001$).

Нормальную массу тела имели 37,3% работников, избыточную – 41,5%, в том числе у 21,2% выявлено ожирение (1-й степени – 16,7%, 2-й – 3,4%, 3-й – 1,1%). Среди мужчин нормальную массу тела имели 40% работников, избыточную массу тела и ожирение – 41,5 и 18,5% соответственно. Среди женщин преобладали лица с избыточной массой тела – 41,4%, нормальная масса тела и ожирение определены у 30,0 и 28,6% соответственно. Среди лиц с ожирением статистически значимо преобладали женщины – 28,6% против 18,5% мужчин ($p=0,0001$).

При изучении обследуемой когорты на наличие модифицируемых ФР нами было выявлено, что курили 57,5% работников: 68,7% мужчин и 19,2% женщин.

1/3 (31,7%) работников алкоголь не употребляли, значительная часть (49,0%) респондентов алкоголь употребляли в умеренных количествах, злоупотребляли алкоголем 19,3% работников, причем мужчин среди этой группы в 3 раза больше, чем женщин ($p=0,0001$).

По профессиональной принадлежности 27,6% обследованных относились к машинистам специальной техники (МСТ), по 27,0% – к водителям технологического транспорта (ВТТ) и работникам операторского и умственного труда (РОиУТ) – инженерно-технические работники, операторы, лаборанты и др., 18,4% – к тех-

ническому персоналу (ТП) – слесари, сварщики, токари и т.п.

Среди мужчин наиболее многочисленную группу представляли МСТ и ВТТ (35,4 и 35,1% соответственно); среди женщин – РОиУТ (76,2%). Группа ВТТ представлена только мужчинами.

Работники возрастной группы 41–50 лет преобладали во всех профессиональных группах, с максимальным количеством 35,9% в группе ТП, в других группах: 34,4% – РОиУТ, 33,2% и 31,7% – МСТ и ВТТ соответственно. Выявлены статистически значимые различия между профессиональной группой ТП и группами ВТТ, МСТ по возрастной структуре: число лиц ТП было меньшим в возрасте 19–30 и 31–40 лет (17,9 и 18,4% соответственно; $p=0,001$) и наибольшим (27,8%) в возрастной группе старше 51 года ($p=0,001$).

Максимальное число лиц с нормальной массой тела зарегистрировано в группе ВТТ – 39,6%, в этой же группе отмечено максимальное число лиц (45,1%) с избыточной массой тела и минимальное (15,3%) – с ожирением. Значительное число работников с ожирением выявлено в группах РОиУТ (26,3%), ТП и МСТ (по 23,1%), кроме того, в данных группах большая доля лиц имела избыточную массу тела (41,7, 40,5 и 37,6% соответственно). Вместе с тем сравнительный анализ распространенности нормальной, повышенной массы тела и ожирения в профессиональных группах не показал статистически значимых различий.

Максимальное число курящих (68,3 и 69,4%) наблюдалось в группах ВТТ и МСТ ($p=0,0029$), в то время как наибольшее число некурящих (63,2%) – в группе РОиУТ ($p=0,0001$).

В группах ТП и РОиУТ доля лиц, не употреблявших алкоголь (40,4 и 40,0%), значимо больше, чем в группах ВТТ и МСТ (23,5 и 25,9% соответственно); $p=0,0006$. В группах умеренно употребляющих и злоупотребляющих алкоголем преобладают работники ВТТ и МСТ (54,8 и 50,7%, и 21,7 и 23,4% соответственно против 43,7 и 45,0% и 15,9 и 15% соответственно в профессиональных группах ТП и РОиУТ; $p=0,0001$).

Выявлены статистически значимые различия в профессиональных группах по уровню образования. В группе РОиУТ в сравнении со всеми профессиональными группами максимальное число лиц (23,2%; $p=0,0001$) имели высшее образование (23,2%), лица со средним и среднеспециальным образованием составляли 37,4 и 39,4% соответственно. Минимальное число лиц с высшим образованием – в группе МСТ (4,6%; $p=0,0001$), а доля лиц со средним образованием была наиболее многочисленной в данной группе (57,3%; $p=0,0001$). В группах ВТТ и ТП преобладали лица со среднеспециальным образованием (46,5 и 50,0% соответственно; $p=0,0009$).

На структуру ФР ССЗ значимое влияние оказывал возраст обследованных. Так, анализ взаимосвязи статуса курения с возрастом установил, что в старшей возрастной группе были 55,9% некурящих и 44,1% курящих. В группах 19–30, 31–40 и 41–50 лет преобладали курящие (71,8, 65,6 и 52,3% соответственно; $p=0,0001$). Отмечена тенденция к уменьшению числа курящих с возрастом.

В младшей возрастной группе 56,0% составляли лица, умеренно употреблявшие алкоголь, 20,6 и 23,4% соответственно не употребляли или злоупотребляли. Аналогичное распределение по частоте употребления алкоголя среди работников возрастной группы 31–40 лет: 51,4, 26,3 и 22,3% соответственно. В более старших возрастных группах происходит увеличение не употребляющих алкоголь лиц. Так, в возрастной группе 41–50 лет не употребляли алкоголь 35,2%, умеренно употребляли – 47,4% и злоупотребляли – 17,4%, а в возрасте 51 год и старше эти цифры составили 44,9, 40,7 и 14,5% ($p=0,0006$).

В возрастных группах 19–30 и 31–40 лет большинство было представлено лицами со среднеспециальным образованием (40,3 и 46,3% соответственно), по 39,5 и 37,5%

имели среднее образование, по 20,2 и 15,8% – высшее. Статистически значимых различий между этими возрастными группами не выявлено ($p=0,07$). В возрастной группе 41–50 лет лица со средним и среднеспециальным образованием составляли 45,4 и 46,5% соответственно, с высшим – 8,1%. В старшей возрастной группе 57,4% были представлены работниками со средним образованием, 36,1% – со среднеспециальным и лишь 6,5% – с высшим. При сравнении всех возрастных групп различия статистически значимы ($p=0,001$).

Максимальное число работников с АГ выявлено в профессиональной группе ТП – 28,8%, минимальное – 19,5% – в группе ВТТ; различия статистически значимы ($p=0,0016$).

Выявлены статистически значимые различия распространенности АГ между возрастными группами. В возрастных группах 19–30 и 31–40 лет АГ обнаружена у 20,1 и 17,1% лиц, в 41–50 и старше 51 года – у 25,6 и 36,5% работников ($p=0,001$).

Обсуждение

Среди мужчин наиболее многочисленную группу представляли МСТ и ВТТ (35,4 и 35,1% соответственно); среди женщин – РОиУТ (76,2%). Группа ВТТ представлена только мужчинами.

Высшее образование имели 12,4% работников, среднее специальное – 43,0%, среднее – 44,6%.

АГ выявлена у 24,8% обследованных, в том числе среди мужчин – у 23,2%, среди женщин – у 30,7%, что несколько ниже, чем по России, – 38,1% (2007 г.) и может быть обусловлено профессиональным отбором.

Согласно результатам масштабных исследований, ожирение способствует развитию сахарного диабета типа 2 (57%), желчнокаменной болезни (30%), АГ (17%), ишемической болезни сердца (17%), остеоартрита (14%), злокачественных новообразований (11%). В целом смертность от сердечно-сосудистых событий растет пропорционально степени ожирения [22]. Американская ассоциация сердца в конце 1990-х годов классифицировала ожирение как один из основных ФР ишемической болезни сердца. В исследовании PEACE было показано, что ожирение достоверно ассоциируется с риском развития острого коронарного синдрома у мужчин.

Нормальная масса тела выявлена у 37,3% работников, избыточная – у 41,5%, в том числе у 21,2% – ожирение, что выше показателей по Российской Федерации в 1,74 раза. Среди лиц с ожирением статистически значимо преобладали женщины – 28,6% против 18,5% мужчин. Максимальное число лиц (39,6%) с нормальной массой тела наблюдается в группе ВТТ, но в этой же группе и максимальное число (45,1%) лиц с избыточной массой тела и минимальное (15,3%) – с ожирением. Большое число работников с ожирением наблюдается в группах РОиУТ (26,3%), ТП и МСТ (по 23,1%), кроме того, в данных группах большая доля лиц с избыточной массой тела. Анализ модифицируемых ФР показал, что характер труда в группах ВТТ, МСТ и РОиУТ имеет преимущественно умственную и операторскую направленность с незначительной двигательной активностью, чем, по-видимому, и объясняется более высокая распространенность повышенной массы тела.

Курение относится к поведенческим характеристикам человека, что обуславливает сложность механизмов коррекции. У длительно курящих 50% смертельных исходов связано непосредственно с курением, 1/2 из них наступает вследствие ССЗ. Согласно данным исследования INTERHEART, курение – второй по значимости независимый ФР развития ИМ (из 9) [23].

Россия занимает 3-е место в мире по курению: 63,2% мужчин и 9,7% женщин – регулярные курильщики. Вклад заболеваний, ассоциированных с курением (ИМ, внезапная смерть, мозговой инсульт, заболевания периферических артерий), в смертность от ССЗ составляет соответственно 29% у мужчин и 3% у женщин. Превалирует

возрастная группа от 20 до 50 лет. Прекращение курения приводит через 2–3 года к снижению степени сердечно-сосудистого риска [23].

Для пациента, перенесшего ИМ, отказ от курения относится к наиболее эффективным среди всех профилактических мер.

Максимальное число курящих (68,3 и 69,4%) выявлено в группах ВТТ и МСТ, в то время как наибольшее число некурящих – в группе РОиУТ. Благоприятная ситуация по распространенности курения в группе РОиУТ объясняется более высоким образовательным и культурным уровнем и преобладанием женщин в данной группе. Кроме того, имеет место возрастное влияние на распространенность курения, в частности, работники в возрасте старше 51 года в 2 раза реже подвержены курению.

В группах умеренно употребляющих и злоупотребляющих алкоголем наименьшую долю составляют работники ТП – в 1,4–2,2 раза меньше по сравнению с остальными профессиональными группами. Во всех возрастных группах преобладает умеренное употребление алкоголя. С повышением возраста наблюдается увеличение доли лиц, не употребляющих алкоголь, и уменьшение доли лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Распространенность АГ в профессиональных группах связана с возрастной структурой. Статистически значимо большая доля лиц с АГ в 1,4–2,1 раза выявлена в возрастной категории старше 51 года и составляет 36,5%, наименьшая – у работников молодого возраста до 40 лет – 17,1–20,1%.

Удельный вес лиц с АГ максимален в возрастной группе 31–40 лет независимо от профессии. С увеличением возраста удельный вес лиц с АГ в профессиональных группах ВТТ и ТП уменьшается почти в 2 раза, что, вероятно, связано с профессиональным отбором, выработкой «вредного» стажа и сменой профессии, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [24]. Такая же тенденция наблюдается и в профессиональной группе МСТ, только в более старшей возрастной группе – от 51 года. В профессиональной группе РОиУТ отмечается увеличение удельного веса работников с АГ с 15,2% в молодом возрасте до 26,1% (31–40 лет), 25,0% (41–50 лет) и 33,7% (старше 51 года).

Выводы

1. У работников угольных разрезов наиболее распространенными медико-социальными ФР развития ССЗ и АГ являются: избыточная масса тела и ожирение (41,5, 21% соответственно); наличие вредных привычек (курение – 57,5%, чрезмерное употребление алкоголя – 23% обследованных мужчин и 7% женщин) и недостаточный уровень образования.

2. Большую распространенность в сравнении с российскими данными [23] имели такие ФР, как избыточная масса тела, ожирение, курение, употребление алкоголя.

3. Необходимо дальнейшее изучение закономерностей распространенности ФР ССЗ у работников угольных разрезов для разработки, реализации и оценки эффективности профилактических мероприятий, направленных на снижение факторов сердечно-сосудистого риска.

Литература/References

- Симонова Г.И., Богатырев С.Н., Опенко Т.Г. и др. 23-летние тренды смертности в городской сибирской популяции. Бюл. СО РАМН. 2011; 31 (1): 96–101. / Simonova G.I., Bogatyrev S.N., Openko T.G. et al. 23-letnie trendy smertnosti v gorodskoi sibirskoi populatsii. Bül. SO RAMN. 2011; 31 (1): 96–101. [in Russian]
- Бритов А.Н. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией. Кардиоваск. тер. и проф. 2003; 3: 9–16. / Britov A.N. Otsenka serdechno-sosudistogo riska u bol'nykh arterial'noi gipertenzii. Kardiovask. ter. i prof. 2003; 3: 9–16. [in Russian]
- Мартьянов А.И., Остроумова О.Д., Зыкова А.А., Мамаев В.И. Генетические аспекты эссенциальной гипертензии (по материалам VIII и IX Европейских конференций по артериальной гипертензии). Клини. медицина. 2000; 12: 4–8. / Martynov A.I., Ostroumova O.D., Zyкова A.A., Mamaev V.I. Geneticheskie aspekty essentsial'noi gipertenzii (po materialam VIII i IX Evropeiskikh konferentsii po arterial'noi gipertenzii). Klin. meditsina. 2000; 12: 4–8. [in Russian]
- Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Изучение на основе программы ВОЗ МОНИКА связи психосоциальных факторов риска с ишемической болезнью сердца у мужчин в возрасте 25–64 лет в Новосибирске. Терапевт. арх. 2003; 4: 51–4. / Gafarov V.V., Pak V.A., Gagulín I.V., Gafarova A.V. Izuchenie na osnove programmy VOZ MONIKA svyazi psikhosotsial'nykh faktorov riska s ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa u muzhchin v vozraste 25–64 let v Novosibirsk. Terapevt. arkh. 2003; 4: 51–4. [in Russian]
- Лукьяненко П.И. Школа артериальной гипертензии как модель улучшения здоровья населения Сибири и ее место в структуре медицинских учреждений. Рос. кардиол. журн. 2002; 4: 72–7. / Luk'ianenok P.I. Shkola arterial'noi gipertenzii kak model' uluchsheniia zdorov'ia naseleniia Sibiri i ee mesto v strukture meditsinskikh uchrezhdenii. Ros. kardiolog. zhurn. 2002; 4: 72–7. [in Russian]
- Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваск. тер. и проф. 2002; 1: 5–9. / Oganov R.G. Profilaktika serdechno-sosudistykh zabolevanií: vozmozhnosti prakticheskogo zdavoookhraneniia. Kardiovask. ter. i prof. 2002; 1: 5–9. [in Russian]
- Оганов Р.Г., Калинина А.М., Сырцова Л.Е. и др. Организация и координация работы по профилактике заболеваний и укреплению здоровья в системе первичной медико-санитарной помощи (организационно-функциональная модель). Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2002; 3: 3–8. / Oganov R.G., Kalinina A.M., Syrtsova L.E. et al. Organizatsiia i koordinatsiia raboty po profilaktike zabolevanií i ukrepleniiu zdorov'ia v sisteme pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi (organizatsionno-funktsional'naia model'). Profilaktika zabolevanií i ukreplenie zdorov'ia. 2002; 3: 3–8. [in Russian]
- Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. и др. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. Ю.Б.Белоусова, М.В.Леоновой. М.: Бионика, 2002. / Belousov Yu.B., Leonova M.V., Belousov D.Yu. et al. Osnovy klinicheskoi farmakologii i ratsional'noi farmakoterapii: rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei. Pod obsh. red. Yu.B.Belousova, M.V.Leonovoi. M.: Bionika, 2002. [in Russian]
- Осипова И.В., Антропова О.Н., Зальцман А.Г. и др. Особенности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц стрессовых профессий. Профилактикт. медицина. 2011; 3: 7–10. / Osipova I.V., Antropova O.N., Zal'tsman A.G. et al. Osobennosti pervichnoi profilaktiki serdechno-sosudistykh zabolevanií u lits stressovykh professii. Profilakt. meditsina. 2011; 3: 7–10. [in Russian]
- Показатели здравоохранения области 2011–2013 гг. Статистический сборник. Кемерово, 2014. / Pokazateli zdavoookhraneniia oblasti 2011–2013 gg. Statisticheskii sbornik. Kemerovo, 2014. [in Russian]
- Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность артериальной гипертензии в Европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003 г. Кардиология. 2004; 11: 50–3. / Ageev F.T., Fomin I.V., Mareev V.Yu. et al. Rasprostranennost' arterial'noi gipertonii v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii. Dannye issledovaniia EPOkHa, 2003 g. Kardiologiya. 2004; 11: 50–3. [in Russian]
- Александров А.Л., Константинов В.В., Деев А.Д. и др. Потребление алкоголя и его связь со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний мужчин 40–59 лет (данные проспективного наблюдения за 21,5 года). Терапевт. арх. 2003; 12: 8–12. / Aleksandri A.L., Konstantinov V.V., Deev A.D. et al. Potreblenie alkogolia i ego sviaz' so smertnost'iu ot serdechno-sosudistykh zabolevanií muzhchin 40–59 let (dannye prospektivnogo nablúdeniia za 21,5 goda). Terapevt. arkh. 2003; 12: 8–12. [in Russian]
- Россия в цифрах. Краткий статистический сборник. 2012. Доклад о состоянии здоровья населения и деятельности здравоохранения Кемеровской области по совершенствованию организации и повышению качества оказания медицинской помощи в 2012 году и задачах на 2013–2015 годы. / Rossiia v tsifrakh. Kratkií statisticheskii sbornik. 2012. Doklad o sostoianii zdorov'ia naseleniia i deiatel'nosti zdavoookhraneniia Kemerovskoi oblasti po sovershenstvovaniiu organizatsii i povysheniiu kachestva okazaniia meditsinskoi pomoshchi v 2012 godu i zadachakh na 2013–2015 gody. [in Russian]
- Чазов Е.И. Лечение артериальной гипертензии: современные представления. Терапевт. арх. 2007; 9: 5–8. / Chazov E.I. Lechenie arterial'noi gipertonii: sovremennye predstavleniia. Terapevt. arkh. 2007; 9: 5–8. [in Russian]
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Чихладзе Н.М. Артериальная гипертензия (принципы диагностики и лечения): пособие для врачей. М., 2005. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Chikhladze N.M. Arterial'naia gipertoniia (printsipy diagnostiki i lecheniia): posobie dlia vrachei. M., 2005. [in Russian]
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2005; 4 (1): 4–9. / Shal'nova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Faktory, vliiaushchie na smertnost' ot serdechno-sosudistykh zabolevanií v rossiiskoi populatsii. Kardiovaskular. terapiia i profilaktika. 2005; 4 (1): 4–9. [in Russian]

17. Bonde JPE. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 2008; 65: 438–45.
18. Byers T, Mullis R, Anderson J et al. Costs and effects of a nutritional education program following work-site cholesterol screening. *Am J Public Health* 1995; 85: 650–5.
19. Levis CE, Grandits A, Flack J et al. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage I diastolic hypertension. Results of the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1996; 156 (4): 377–85.
20. Velicer WF, Prochaska JO, Fava JL et al. Interactive versus noninteractive interventions and dose-response relationships for stage-matched smoking cessation programs in a managed care setting. *Health Psychol* 1999; 18: 21–8.
21. Preventing Noncommunicable Diseases in the Workplace through Diet and Physical Activity: WHO/World Economic Forum Report of a Joint Event [Electronic Resource]. WHO, 2008. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43825/1/9789241596329_eng.pdf (date accessed: 25.02.2013).
22. WHO/FAO. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Technical Report Series no.916. Geneva: WHO, 2003.
23. Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в РФ (2005–2007 гг.). Информационно-статистический сборник. М., 2008. / Rezul'taty vtorogo etapa monitoringa epidemiologicheskoi situatsii po arterial'noi gipertenzii v RF (2005–2007 gg.). Informatisionno-statisticheskii sbornik. M., 2008. [in Russian]
24. Артамонова Г.В., Максимов С.А., Скрипченко А.Е. и др. Медико-социальные и эпидемиологические аспекты профессионального риска развития артериальной гипертензии/Комплексные проблемы серд.-сосуд. заболеваний. 2012; 2: 52–7. / Artamonova G.V., Maksimov S.A., Skripchenko A.E. i dr. Mediko-sotsial'nye i epidemiologicheskie aspekty professional'nogo riska razvitiia arterial'noi gipertenzii/ Kompleksnye problemy serd.-sosud. zabolevanii. 2012; 2: 52–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Индусаева Елена Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. E-mail: indelen@mail.ru

Макаров Сергей Анатольевич – д-р. мед. наук, зав. лаб. моделирования управленческих технологий ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

E-mail: makarov@cardio.kem.ru

Огарков Михаил Юрьевич – д-р. мед. наук, зав. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

E-mail: ogarmu@cardio.kem.ru

Артериальная гипертония у больных с метаболическими нарушениями: особенности и тактика лечения

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

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Метаболические нарушения сопровождают артериальную гипертонию (АГ) примерно в 80% случаев. В настоящее время наблюдается пандемия так называемых новых факторов риска, таких как инсулинорезистентность и сопутствующая ей системная гиперинсулинемия, абдоминальный тип ожирения и особый тип дислипидемии. Пациенты с АГ в сочетании с такими метаболическими нарушениями имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Вместе с тем достижение целевых значений артериального давления у этой категории больных представляет большие трудности. Как правило, эти пациенты нуждаются в комбинированной терапии уже на старте лечения. Лекарственные средства, обладающие хорошим антигипертензивным эффектом, а также дополнительным положительным влиянием на метаболические параметры, в частности агонисты I₂-имидазолиновых рецепторов, могут быть препаратами выбора в составе комбинаций с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II у этой категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сахарный диабет, метаболический синдром, комбинированная терапия, моксонидин.

✉juli001@mail.ru

Для цитирования: Жернакова Ю.В., Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Артериальная гипертония у больных с метаболическими нарушениями: особенности и тактика лечения. Системные гипертензии. 2015; 1: 52–57.

Patients with arterial hypertension associated with metabolic disorders: characteristics and therapeutic approach

Yu.V.Zhernakova✉, G.H.Sharipova, I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Arterial hypertension (AH) is associated with metabolic disorders in approximately 80% of cases. There is a pandemic of so-called new risk factors, such as insulin resistance and association with systemic type of hyperinsulinemia, abdominal obesity, hyperinsulinemia and a special type of dyslipidemia, nowadays. Patients with AH associated with such metabolic disorders are at a higher risk of developing cardiovascular disease and diabetes. However, it is very difficult to achieve the target level of blood pressure in this category of patients. Usually, these patients should be treated using combination therapy at the beginning of the treatment. Drugs, which possess good antihypertensive effect, as well as an additional positive influence on metabolic parameters, for instance I₂-imidazoline receptor agonists, can be used as the drugs of choice in combination with ACE inhibitor or angiotensin II receptor blockers in this category of patients.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, combination therapy, moxonidine.

✉juli001@mail.ru

For citation: Zhernakova Yu.V., Sharipova G.H., Chazova I.E. Patients with arterial hypertension associated with metabolic disorders: characteristics and therapeutic approach. Systemic Hypertension. 2015; 1: 52–57.

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы. Примерно 1 млрд человек в мире страдают АГ, в Российской Федерации распространенность АГ также продолжает оставаться на высоком уровне, составляя около 40 млн в абсолютных цифрах [1]. По данным недавно завершившегося эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), распространенность АГ в России составила 43,2%: 45,4% – среди мужчин и 41,6% – среди женщин [2]. Переоценить роль АГ как фактора риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе фатальных, сложно – около 7 млн смертей в год вызваны осложнениями АГ [3]. Вместе с тем сочетание АГ с другими ФР, такими как ожирение, особенно абдоминальным его типом, нарушениями углеводного и липидного обменов приводит к многократному возрастанию риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сахарного диабета (СД) типа 2.

Результаты эпидемиологических исследований NHANES III и EUROASPIRE III свидетельствуют, что в экономически развитых странах, включая Россию, около 30% людей (т.е. каждый третий житель) имеют массу тела, превосходящую максимально допустимую. Ежегодно число лиц, страдающих ожирением, увеличивается в популяции как минимум на 1%. По последним данным Меж-

дународной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), в 2013 г. распространенность нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) в мире составила 6,9% среди взрослого населения, прогнозируется, что в будущем эти цифры будут только увеличиваться, и, что самое печальное, за счет лиц молодого трудоспособного возраста – 20–40 лет [4]. Данная категория пациентов с избыточной массой тела и ранним развитием предиабетических нарушений подвергается высокому риску трансформации в СД типа 2. И люди именно из этой группы «условно здоровых» лиц ежегодно пополняют «армию» больных СД, увеличивая ее на 10–15%.

Проведено немало исследований, доказывающих, что нарушения углеводного обмена уже на стадии предиабета (нарушенная гликемия натощак – НГН и НТГ) являются независимыми ФР сердечно-сосудистых заболеваний, мозговых инсультов и преждевременной смерти. Результаты крупных международных исследований DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe), UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), Diabetes Intervention Study и др. показали, что риск ССО и преждевременной смерти значительно повышается при этих состояниях, особенно при высоком постпрандиальном уровне глюкозы плазмы.

По данным работ, выполненных в отделе гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова, присутствие метаболических на-

рушений (МН) способствует более тяжелому течению АГ [5]. У больных АГ с разными вариантами нарушений углеводного обмена, такими как НГН и НТГ, отмечаются более высокие показатели систолического (САД) и диастолического артериального давления – ДАД (164/90 и 178/105 мм рт. ст. соответственно) по сравнению с больными без углеводных нарушений (155/91 мм рт. ст.) [6]. Кроме того, у них отмечается более выраженное поражение органов-мишеней (сердце, почки и сосуды). У больных АГ с МН риск поражения сердца и мозга увеличен почти в 5 раз, почек – в 3 раза и сосудов – в 2 раза, по сравнению с больными без МН [5].

Роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в развитии АГ подтверждена в работах многих авторов. Инсулинорезистентность, лежащая в основе метаболического синдрома (МС) и сопутствующая ей системная гиперинсулинемия способствуют увеличению активности симпатoadrenalовой нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) через усиление передачи возбуждающих импульсов от головного мозга (паравентрикулярных ядер гипоталамуса) на симпатические ядра спинного мозга, вследствие чего повышается реабсорбция натрия в канальцах почек, увеличивается содержание натрия в стенке артериол, повышается их чувствительность к прессорным влияниям, происходят ремоделирование стенок артериол и повышение артериального давления – АД [7].

Предположительно РААС играет роль и в прогрессировании ожирения, а также причастна к формированию СД у лиц с ожирением. Ангиотензин II может участвовать в системе контроля за ростом жировой ткани и стимулировать дифференциацию предшественника жировой ткани в адипоцит. Ангиотензин II увеличивает содержание триглицеридов, незатерифицированных жирных кислот, а также увеличивает скорость образования лептина. Прямое влияние ангиотензина II на β -клетки поджелудочной железы может привести к потере их функции. Показано, что активация РААС ассоциируется с фиброзом островковых клеток поджелудочной железы у экспериментальных животных с СД типа 2 [8].

Ангиотензин II, вызывая увеличение сосудистого сопротивления, уменьшает поставку глюкозы и инсулина к скелетной мышце и способствует изменениям в скелетной мышце, включая гипертрофию и увеличенное сужение сосудов. Его эффект на печень увеличивает печеночное производство глюкозы и выработку разных цитокинов.

Помимо патофизиологических особенностей, АГ у больных с МН имеет и свои клинические особенности [5]:

1. Частое формирование рефрактерной АГ.
2. Раннее поражение органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, быстро приводящая к дисфункции миокарда, снижение фильтрационной функции почек с развитием микроальбуминурии, повышение жесткости артерий).
3. Более высокие средние значения САД и ДАД по сравнению с пациентами без МН.
4. Большая распространенность пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы (нон-дипперы) по сравнению с пациентами без МН.
5. Более высокая вариабельность АД по сравнению с больными без МН.

Предполагается, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия играют важную роль в поражении органов-мишеней у этой категории больных, по данным ряда исследований, выраженность поражения органов-мишеней у пациентов с МН в меньшей мере связана со степенью АГ, чем со степенью инсулинорезистентности. Для больных этой категории характерна концентрическая гипертрофия левого желудочка, которая является более неблагоприятным видом ремоделирования левого желудочка, чем эксцентрическая, и чаще диагностируется у лиц с андронидным типом ожирения. Предполагается, что гиперинсулинемия непосредственно и через стимуляцию

медиаторов симпатической активности, гормонов РААС приводит к усилению клеточного роста и перестройке коллагенового матрикса в миокарде [5].

В последнее время стало очевидным, что решающая роль в поражении почек у больных с МН принадлежит медиаторам, секретируемым адипоцитами висцерального жира, оказывающим повреждающее действие на клубочковый эндотелий и ткань почки. Кроме того, избыток в крови инсулина, наблюдающийся у этих больных, непосредственно стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, мезангиальных клеток и фибробластов почечного тубулоинтерстиция, тем самым индуцируя процессы локального почечного фиброгенеза [5].

В связи с этим первоочередной задачей лечения пациентов с МН и АГ является диагностика и лечение ожирения, нарушений углеводного и/или липидного обмена, гиперурикемии, в результате чего одновременно происходит блокирование нескольких патофизиологических механизмов, что может способствовать более полному терапевтическому эффекту и максимальному снижению глобального сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и МН. Лечение АГ у этой категории пациентов без коррекции сопутствующих МН вряд ли приведет к успеху.

Основой лечения ожирения у пациентов с МН являются умеренно гипокалорийное питание (калорийность рассчитывается по формуле с учетом возраста, пола и имеющихся физических нагрузок) и регулярные физические нагрузки средней интенсивности, продолжительностью не менее 150 мин в неделю. Снижение массы тела на 5–10% в течение 6–12 мес (индекс массы тела – ИМТ около 25 кг/м² и объем талии менее 102 см у мужчин и менее 88 см – у женщин) достоверно сопровождается уменьшением риска развития ССО и СД типа 2 [9].

При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения необходимо прибегнуть к применению фармакотерапии. Что касается лечения ожирения, то на настоящий момент известен один препарат, влияющий на массу тела и разрешенный к применению Food and Drug Administration (FDA), – кишечный ингибитор липазы орлистат. Для медикаментозной коррекции нарушений углеводного обмена в основном применяется представитель класса бигуанидов – метформин, иногда ингибитор α -глюкозидаз акарбоза (значительно реже, вследствие плохой переносимости), она показана в основном при НТГ. Для коррекции липидного обмена препаратами выбора являются статины ввиду их высокой эффективности и безопасности. Важным условием терапии, направленной на улучшение углеводного и липидного обмена у пациентов с МС, является достижение целевых уровней глюкозы и липидов, что снижает степень риска развития ССО и улучшает эффективность антигипертензивной терапии [9].

Тесная связь уровня АД с развитием осложнений СД продемонстрирована в исследовании UKPDS [10]. При достижении целевых значений АД < 140/85 мм рт. ст. можно добиться уменьшения частоты микроангиопатий на 37%, поражений головного мозга – на 44% и снижения смертности – на 32% (UKPDS). Эффект от контроля АД у пациентов с СД более выражен, чем эффект от антигипертензивной терапии у пациентов без диабета. По данным исследования O.Vassago и соавт., у больных с СД снижение САД до уровня 130 мм рт. ст. приводит к более чем двукратному снижению риска смерти от ишемической болезни сердца в течение 12 лет, тогда как достижение тех же цифр САД у пациентов без СД приводит к снижению риска смерти от ишемической болезни сердца только в 1,2 раза. При этом подчеркивается преимущество контроля АД над контролем гликемии для предотвращения развития макроваскулярных осложнений [11].

Современные рекомендации по лечению АГ исходят из принципа равенства всех групп антигипертензивных препаратов при условии адекватного снижения АД. Вме-

сте с тем в лечении АГ у больных с МН одно из основных мест принадлежит ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторам рецепторов ангиотензина (БРА) ввиду их положительного влияния на ключевые звенья патогенеза заболевания. Представители данных групп лекарственных средств снижают активность РААС, как в плазме, так и в тканях. Несомненное достоинство препаратов этой группы – отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Кроме того, имеются работы, в том числе выполненные в отделе системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова, указывающие на то, что ИАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину и улучшают углеводный обмен. В крупных многоцентровых исследованиях SOLVD (Studies on Left Ventricular Dysfunction), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) выявлено значимое снижение числа новых случаев СД среди больных, длительно получавших ИАПФ. Длительное применение ИАПФ сопровождается уменьшением частоты осложнений СД, а также может привести к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных (MICRO-HOPE, EUCLID, BRILLIANT).

Антагонисты кальция (особенно дигидропиридиновые пролонгированного действия) имеют выраженный антигипертензивный эффект, метаболически нейтральны, помимо гипотензивного обладают антиангинальным действием, снижают частоту, выраженность и продолжительность эпизодов ишемии (CAPPE). Амлодипин обладает длительным гипотензивным действием за счет большого периода полувыведения (35–50 ч), что позволяет ему контролировать АД равномерно в течение суток. Амлодипин снижает число новых случаев СД типа 2 при длительной терапии в сочетании с ИАПФ (периндоприл) (ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). Антагонисты кальция влияют на прогрессирование атеросклероза в сонных артериях, выявляемое с помощью ультрасонографии (регрессия толщины комплекса интима-медиа на 0,046 мм, против группы контроля – утолщение на 0,011 мм). Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности при длительной терапии антагонистами кальция показано в исследованиях INVEST, INSIGHT, HOT, STOP-2, NORDIL [12].

Применение β-адреноблокаторов для лечения АГ у больных с МС патогенетически обосновано, так как эти препараты на периферии снижают повышенную активность симпатической нервной системы [9]. По предотвращению риска развития сердечно-сосудистых осложнений β-адреноблокаторы не уступают ИАПФ и антагонистам кальция (Stop-Hypertension–2, UKPDS, MAPHY). Современные высокоселективные β₁-адреноблокаторы – небиволол, бисопролол, метопролол сукцинат и др., в отличие от неселективных представителей этой группы, не оказывают выраженного негативного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмен, не вызывают прибавку массы тела и не усиливают инсулинорезистентность. β-Адреноблокаторы со свойствами вазодилаторов (карведилол, небиволол) способны снижать содержание в крови глюкозы и атерогенных фракций липидов, повышать чувствительность тканей к инсулину. Как показано в исследовании SENIOR, длительное лечение небивололом приводит к значимому уменьшению числа новых случаев СД типа 2. β-Адреноблокаторы также снижают риск микро- и макрососудистых осложнений у больных СД типа 2, обладают кардиопротективным действием (UKPDS).

Негативные эффекты диуретических препаратов у пациентов с АГ с МН хорошо известны. Для лечения АГ у больных с МС предпочтение отдается метаболически нейтральному тиазидоподобному диуретику – индапамиду и малым дозам гидрохлоротиазида (12,5–25 мг). Они метаболически нейтральны и не приводят к росту числа новых случаев СД. Низкие дозы тиази-

додобных диуретиков широко используются в составе комбинированной терапии с БРА или ИАПФ для усиления антигипертензивного эффекта и достижения целевого АД, в том числе у больных с СД и МС. Они также обладают кардио- и нефропротективным действием (NESTOR).

Преобладающее число больных АГ, имеющих МС или СД типа 2, относятся к группе лиц с высоким и очень высоким дополнительным риском развития ССО – им показана комбинированная антигипертензивная терапия на старте лечения, так как комбинированная терапия воздействует на разные звенья патогенеза АГ и потому более эффективна и позволяет использовать меньшие дозы лекарственных средств для достижения целевого АД, уменьшает побочные эффекты некоторых препаратов.

К рациональным комбинациям препаратов у больных АГ с МН или СД типа 2 относят: комбинации ИАПФ или БРА с антагонистами кальция, ИАПФ или БРА с диуретиком, ИАПФ или БРА с агонистом I₂-имидазолиновых рецепторов, ИАПФ или БРА с высокоселективным β-адреноблокатором [9]. Следует отметить, что у данных пациентов из всех перечисленных комбинаций наиболее предпочтительными являются комбинации ИАПФ или БРА с антагонистами кальция, так как они обладают наиболее выраженным положительным влиянием на состояние углеводного и липидного обменов у данной категории больных. Однако многие пациенты требуют комбинации из трех и более препаратов. В первую очередь к комбинации ИАПФ или БРА с антагонистами кальция необходимо добавление диуретического препарата, возможно, антагониста альдостерона, а в последующем β-адреноблокатора, агониста I₂-имидазолиновых рецепторов или α-адреноблокатора.

Следует избегать комбинации неселективных представителей группы β-адреноблокаторов с тиазидными диуретиками при лечении больных с МС или СД типа 2, так как оба препарата при длительном применении оказывают неблагоприятное влияние на углеводный и липидный обмен. Кроме того, противопоказана комбинация двух блокаторов РААС, в том числе алискирена, особенно у больных СД со сниженной функцией почек (ALTITUDE, ONTARGET), в связи с риском ухудшения функции почек, развития гиперкалиемии и гипотонии.

Однако в клинической практике сложно представить себе достижение целевого уровня АД у данной категории больных без использования других классов антигипертензивных препаратов. Учитывая неблагоприятное действие β-адреноблокаторов (неселективных) и диуретиков на метаболический профиль, агонисты I₂-имидазолиновых рецепторов, и в частности моксонидин (Физиотенз®, Эбботт), могут быть препаратами выбора для проведения комбинированной терапии, в том числе у пациентов с рефрактерностью к антигипертензивной терапии или непереносимостью препаратов первого ряда. Они обладают доказанным положительным влиянием на чувствительность тканей к инсулину и снижают активность симпатической нервной системы.

Агонисты имидазолиновых рецепторов снижают тонус симпатической нервной системы, уменьшают инсулинорезистентность (ALMAZ, MERSY), улучшают углеводный и липидный обмен, обладают кардиопротективным действием [12]. Кроме того, моксонидин является единственным антигипертензивным препаратом, в инструкции по применению которого указана его способность повышать чувствительность к инсулину и улучшать показатели углеводного и липидного обменов. Снижение инсулинорезистентности является важной особенностью действия моксонидина, помимо его основного – антигипертензивного – эффекта.

Моксонидин модулирует все три типа имидазолиновых рецепторов – в рострорентроталеральной зоне продолговатого мозга, адипоцитах и поджелудочной железе, оказывая таким образом комплексное воздействие на уровень АД и метаболический профиль. Последнее об-

условлено тем, что данный препарат, уменьшая симпатическую активность, приводит к снижению гидролиза жиров, содержания жирных кислот, сокращению доли инсулинорезистентных (тип IIb) волокон в скелетных мышцах, усилению переноса и метаболизма глюкозы. Все это ведет к повышению чувствительности к инсулину и улучшению липидного профиля.

В крупном многоцентровом международном исследовании MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic Syndrome population), основной целью которого явилась оценка долгосрочной безопасности и эффективности моксонидина, назначаемого с целью снижения АД пациентам с АГ и МС, участвовали около 6 тыс. человек. В 2013 г. были опубликованы окончательные результаты исследования MERSY [13].

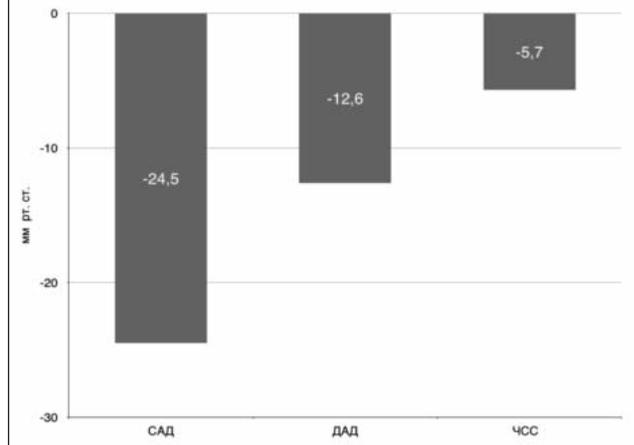
В исследовании принимали участие мужчины и женщины (50,2 и 49,8% соответственно) с признаками абдоминального ожирения и АГ 1–3-й степени. Средняя масса тела пациентов в общей группе составила 91,9±15,6 кг, ИМТ – 32,5±5,0 кг/м², окружность талии – 104,6±13,3 см, САД – 158,3±13,8, ДАД – 94,1±8,7 мм рт. ст. Диагноз СД типа 2 был определен у 47,1% (n=2623) пациентов из числа включенных в исследование, данные о которых были доступны для анализа (n=5567). СД типа 2 чаще регистрировался у больных старшей (>65 лет) возрастной группы по сравнению с лицами моложе 65 лет (54,2% против 44,8%), у пациентов, находящихся на комбинированной терапии, по сравнению с пациентами на монотерапии (51,5% против 28,7%) и у женщин в постменопаузе по сравнению с пациентками с сохранной менструальной функцией (50,5% против 35,2%).

Причинами назначения моксонидина были впервые выявленная АГ (n=886), недостаточная эффективность проводимой антигипертензивной терапии (n=3885), плохая ее переносимость (n=286), 138 случаев были классифицированы как «другие» причины. Неэффективность текущей антигипертензивной терапии как причина назначения моксонидина чаще относилась к пациентам старше 65 лет, женщинам в период постменопаузы, а также к пациентам, находящимся на комбинированной многокомпонентной терапии. Тогда как диагноз впервые выявленной АГ был более распространен среди пациентов моложе 65 лет и у женщин с сохранной менструальной функцией.

Критерии эффективности были определены как достижение уровня АД<140/90 мм рт. ст., уровень АД<130/80 мм рт. ст. был установлен для пациентов с СД типа 2. «Вторичные» критерии эффективности включали: достоверное изменение в лабораторных параметрах (тощаковая глюкоза, триглицериды, общий холестерин – ОХС, холестерин липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП, холестерин липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП, креатинин, альбумин мочи), достоверное изменение в параметрах массы тела (ИМТ, окружность талии и бедер, их соотношение).

Результаты исследования показали, что число пациентов, достигших целевых значений АД, прогрессивно возрастало от 24,2% (n=1345) на контрольном визите (меж-

Динамика АД и ЧСС у пациентов с МН на фоне лечения моксонидином.



ду 1–3 мес) до 41,3% (n=2314) на заключительном визите, через 6 мес. Процент таких пациентов был достоверно выше ($p<0,001$) среди больных младшей (<65 лет) возрастной группы по сравнению с больными старше 65 лет (44,3% против 33,4%), женщин в фертильном периоде по сравнению с пациентками в постменопаузе (52,8% против 38,5%) и среди пациентов, получающих монотерапию по сравнению с больными, находящимися на комбинированном лечении (55,7% против 37,8%). В среднем САД снизилось на 24 мм рт. ст., ДАД – на 12,6 мм рт. ст., а частота сердечных сокращений (ЧСС) – на 5,7 уд/мин (см. рисунок).

На фоне лечения моксонидином были зарегистрированы достоверные изменения всех средних значений анализируемых клинико-лабораторных параметров (см. таблицу). В процентном соотношении изменения уровня тощаковой глюкозы достоверно не различались между подгруппами, несмотря на разницу абсолютных величин ($p>0,2$). Аналогично не было достоверной разницы между подгруппами по изменениям общего холестерина, креатинина и альбумина мочи. Тогда как снижение уровня триглицеридов и увеличение уровня ХС ЛПВП были более выражены в младшей возрастной группе (<65 лет) по сравнению с пациентами старше 65 лет и у женщин с сохранной менструальной функцией по сравнению с пациентками в постменопаузе ($p<0,001$). Снижение ХС ЛПНП также было более выражено у лиц моложе 65 лет ($p=0,007$).

В исследовании MERSY моксонидин хорошо переносился в сочетании с антигипертензивными препаратами первой линии, что соотносится с данными других исследований. Все неблагоприятные побочные действия моксонидина соответствовали известным эффектам препарата и предыдущему опыту его назначения. Было отмечено 55 (28,2%) случаев желудочно-кишечных расстройств, 53 (27,2%) случая – расстройств нервной системы (головкружения, головные боли), 10 (5,1%) случаев – аллергических реакций (кожные высыпания), общие расстройства составили 29 (14,9%) случаев.

Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне лечения моксонидином

Показатели	До лечения	После лечения	Δ
Тощаковая глюкоза (Δ, Std±m)	6,8±2,1	6,2±1,6	-0,8±1,6
Триглицериды (Δ, Std±m)	2,4±1,1	2,0±0,9	-0,6±1,0
ОХС (Δ, Std±m)	5,8±1,1	5,2±0,9	-0,7±1,0
ХС ЛПВП (Δ, Std±m)	1,2±0,5	1,3±0,5	+0,1±0,5
ХС ЛПНП (Δ, Std±m)	3,5±1,1	3,0±0,9	-0,5±0,9
Масса тела (Δ, Std±m)	92,0±15,6	90,0±15,3	-2,1±5,4
ИМТ (Δ, Std±m)	32,5±5,0	31,8±2,0	-0,7±2,0

Включение в схему лечения АГ у больных с МС и СД моксонидина позволяет эффективно снизить уровень АД, как систолического, так и диастолического. Моксонидин позитивно влияет на показатели углеводного и липидного обменов (гликемия натощак, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды). На фоне приема моксонидина в течение 24 нед достоверно снижались масса тела, ИМТ и объем талии.

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

В рекомендациях по ведению больных СД, предиабетом и с сердечно-сосудистыми заболеваниями 2013 г. (ESC, EASD) подчеркивается, что результаты наблюдений, проводимых в рамках исследований, свидетельствуют о том, что контроль АД (в отличие от контроля гликемии) оказывает значительно большее влияние на сердечно-сосудистые исходы, а отрицательные метаболические эффекты, наблюдаемые при лечении АГ у пациентов с МС и СД, не имеют большого значения как минимум в отношении макроваскулярных осложнений [14]. Использование же антигипертензивных препаратов, обладающих дополнительным положительным влиянием на метаболические параметры, значительно улучшает сердечно-сосудистые исходы у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, к которым относятся больные АГ с МС и СД.

Литература/References

1. Демографический ежегодник России. 2013: Стат. сб. М.: Росстат, 2014. / Demographic annual of Russia. 2013: Stat. sb. M.: Rosstat, 2014. [In Russian]
2. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. от имени участников исследования. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. i dr. ot imeni uchastnikov issledovaniia. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolovaniy v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [In Russian]
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2013; 31 (7): 1281–357.
4. International Diabetes Federation Diabetes Atlas Update 2013. 6th edition. www.idf.org/diabetesatlas.
5. Шарипова Г.М. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертонией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. / Sharipova G.M. Osobennosti porazheniia organov-mishenei u bol'nykh arterial'noi gipertoniei v zavisimosti ot nalichii i otsutstviia metabolicheskogo sindroma. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2009 [In Russian]
6. Жернакова Ю.В. Клиническая характеристика различных вариантов течения метаболического синдрома и возможности влияния антигипертензивной терапии на уровень артериального давления, состояние углеводного, липидного обменов и выраженность ожирения у больных артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. / Zhernakova Yu.V. Klinicheskaia kharakteristika razlichnykh variantov techeniia metabolicheskogo sindroma i vozmozhnosti vliianiia antigipertenzivnoi terapii na uroven' arterial'nogo davleniia, sostoiianie uglevodnogo, lipidnogo obmenov i vyrazhennost' ozhireniia u bol'nykh arterial'noi gipertoniei i metabolicheskim sindromom. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2012. [In Russian]
7. Красильникова Е.И., Баранова Е.И., Благосклонная Я.В. и др. Терапия артериальной гипертонии у больных с метаболическим синдромом. Справ. поликлин. врача. 2011; 9: 23–7. / Krasil'nikova E.I., Baranova E.I., Blagosklonnaia Ia.V. i dr. Terapiia arterial'noi gipertenzii u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. Sprav. poliklin. vracha. 2011; 9: 23–7. [In Russian]
8. Olivares-Reyes JA, Arellano-Plancarte A, Castillo-Hernandez JR. Angiotensin II and the development of insulin resistance: implications for diabetes. Mol Cell Endocrinol 2009; 302: 128–39.
9. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. Кардиологический вестн. 2014; 1: 4–57. / Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh arterial'noi gipertoniei s metabolicheskimi narusheniami. Kardiologicheskii vestn. 2014; 1: 4–57. [In Russian]
10. Adler AI, Stratton IM, Neil H et al. on behalf of the UK Prospective Study group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 412–9.
11. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16 (2): 434–44.
12. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под общей ред. Е.И.Чазова, Ю.А.Карпова. 2-е изд. М.: Литтерра, 2014. / Ratsional'naia farmakoterapiia serdechno-sosudistykh zabolovaniy. Rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei. Pod obshchei red. E.I.Chazova, Yu.A.Karpova. 2-e izd. M.: Litterra, 2014. [In Russian]
13. Chazova I, Schlaich MP. Improved hypertension control with the imidazole agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY Study. Int J Hypertens 2013; 2013: 1–9. doi:10.1155/2013/541689
14. Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Diabetes and Vascular Disease Research 2014; 11 (3): 133–73. doi:10.1093/eurheartj/eh1108

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, дир. Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: c34it@yandex.ru

Значение выбора гипотензивной терапии в коррекции поражений головного мозга: от легких когнитивных нарушений до деменции

В.Н.Шишкова✉

ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации. 109240, Россия, Москва, ул. Николаямская, д. 20

Нарушения и болезни нервной системы занимают сегодня первое место среди причин инвалидности. Доля их в общей заболеваемости и инвалидизации растет, что вызвано глобальным ростом сосудистых заболеваний мозга – острых и хронических нарушений мозгового кровообращения. Клиническая картина хронических нарушений мозгового кровообращения, формируясь постепенно, включает в том числе и развитие когнитивных нарушений, вплоть до деменции. Плацдармом для их развития могут служить длительно существующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Проблема формирования когнитивных нарушений у пациентов с ССЗ, особенно артериальной гипертензией (АГ), является актуальной, с учетом постоянного роста распространенности данной патологии в популяции. Возможность повлиять на состояние когнитивных функций у пациентов с АГ, используя традиционные антигипертензивные препараты – сартаны, в процессе достижения целевых значений артериального давления существует. Однако описаны дополнительные преимущества отдельных препаратов данной группы, таких как Микардис и Твинста, в коррекции развития нарушений когнитивных функций.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, телмисартан, амлодипин.

✉veronika-1306@mail.ru

Для цитирования: Шишкова В.Н. Значение выбора гипотензивной терапии в коррекции поражений головного мозга: от легких когнитивных нарушений до деменции. Системные гипертензии. 2015; 1: 58–64.

The meaning of hypertensive therapy choice in the correction of cerebral affection: from mild cognitive impairment to dementia

V.N.Shishkova✉

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation. 109240, Russian Federation, Moscow, ul. Nikoloyamskaya, d. 20

Disorders and neuropathy are the leading cause of disability. Their part of total morbidity and disability is increasing due to the global growth of vascular diseases of the brain: the acute and the chronic disorders of cerebral circulation. The clinical characteristics of chronic disorders of cerebral circulation have been forming gradually, and include the development of cognitive impairments, up to dementia. The base for their development can serve the long-term cardiovascular diseases (CVD). The problem of cognitive impairments in patients with CVD, particularly with arterial hypertension (AH), is a leading one, taking into consideration the fact that these disorders are continuing to grow in the population. There is a real possibility to impact on the cognitive functions condition in patients with AH, using traditional antihypertensive drugs such as sartans to achieve the target blood pressure levels. However, there is the additional benefit of special drugs in this group, such as Micardis and Twynsta, in the correction of cognitive function disorders.

Key words: cognitive impairment, arterial hypertension, telmisartan, amlodipine.

✉veronika-1306@mail.ru

For citation: Shishkova V.N. The meaning of hypertensive therapy choice in the correction of cerebral affection: from mild cognitive impairment to dementia. Systemic Hypertension. 2015; 1: 58–64.

Проблема нарушений когнитивных функций (КФ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями сегодня занимает ведущую позицию по многим причинам. Первая – это прогрессивный рост количества таких больных, у которых возникающие расстройства приводят к снижению качества жизни, нарушению социальной и профессиональной деятельности, а в ряде случаев – инвалидизации и развитию полной зависимости от окружающих в случае деменции. Вторая – неполный охват врачами-специалистами (неврологами, психиатрами, нейропсихологами и т.д.) на тех этапах развития заболевания, когда можно и нужно действовать, чтобы предотвратить дальнейшее прогрессирование состояния. Третье – это, к сожалению, отсутствие реальных знаний и практических навыков по ранней диагностике когнитивных расстройств (КР) у врачей первичного звена, терапевтов – у тех, кто видит пациента первым и наблюдает достаточное количество времени до появления тяжелых симптомов деменции. Возможна еще одна причина – отсутствие понимания важности одновременной коррекции гипотензивной терапии и назначения ноотропного лечения у врача-терапевта, кардиолога или невролога. Безусловно, взаимосвязь всех причин делает эту проблему достаточно сложной, однако во всем можно разобраться.

Определение КФ

Под КФ понимаются наиболее сложные функции головного мозга, при помощи которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Синонимами термина КФ являются познавательные функции, высшие мозговые, или высшие психические функции:

- Восприятие (гнозис) – способность к распознаванию информации, поступающей от органов чувств.
- Память – способность запечатлеть, сохранять и многократно воспроизводить полученную в течение жизни информацию.
- Практис – способность приобретать, сохранять и использовать разные двигательные навыки.
- Речь – способность к вербальной коммуникации, которая включает в себя понимание обращенной речи, построение собственного речевого высказывания, чтение и письмо.
- Управляющие функции – способность управлять своей познавательной деятельностью и поведением, в том числе ставить перед собой ту или иную задачу и контролировать ее выполнение.

Выдающиеся отечественные нейропсихологи – Л.Г.Выготский, А.Р.Лурия, Е.Д.Хомская в качестве самостоятельной высшей психической функции выделяют также ин-

теллект (мышление) как способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, а также способность к вынесению суждений и логических умозаключений [1].

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

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

Патоморфологические изменения сосудистой системы и вещества головного мозга, развивающиеся при АГ

Роль АГ в формировании КН-расстройств была показана в крупных эпидемиологических исследованиях, таких как Фремингемское, EVA Gothenburg, Honolulu-Asia Aging Study [2–5]. У пациентов с АГ отмечаются более низкие результаты показателей всех нейропсихологических тестов (время реакции, пространственная и зрительная память, непосредственное и отсроченное воспроизведение запоминаемых слов, скорость реакции выбора, анализ информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, мотивация, программирование действий, умозаключение, произвольное внимание. КН обнаруживаются у 73% больных как среднего, так и пожилого возраста с длительностью АГ более 5 лет [5].

Сосудистая система и вещество головного мозга наряду с сердцем, почками и сетчаткой глаза являются органами-мишенями АГ. В процессе развития и прогрессирования АГ формируется сложный комплекс изменений всех сосудов головного мозга. Наиболее тяжелые модификации обнаруживаются во внутримозговых артериях и сосудах микроциркуляторного русла, где преобладают деструктивные изменения, выражающиеся в плазмо- и геморрагиях в стенке сосудов, первичном некрозе миоцитов средней оболочки. Эти процессы приводят к гипертоническим стенозам и облитерации артерий, разрыву их стенок, потере тонуса и образованию перегибов интрацеребральных артерий. В крупных экстрацеребральных артериях развиваются гипертрофия средней оболочки, истончение и ригидность стенок, удлинение и извитость артерий.

В экстракраниальных артериях преобладают очаговые утолщения внутренней оболочки, локальные фиброзные бляшки и деформации в виде удлинения, извитости и перегибов сосудов с образованием патологических перегибов и септального стеноза вследствие утраты мышечных и эластических элементов стенок сосудов. Развивающиеся при АГ патологические процессы в сосудистой системе головного мозга определяют поражение собственно вещества мозга с формированием гипертонической ангиоэнцефалопатии. Морфологическим субстратом этих нарушений являются мелкоочаговые и диффузные изменения преимущественно глубоких отделов головного мозга – лакуны (лакунарные инфаркты). Наиболее часто лакуны ло-

кализуются в белом веществе лобной доли, затем – в проекции скорлупы, мосту мозга, белом веществе теменной доли, зрительном бугре, хвостотом ядре (в порядке убывания по частоте). Развитие их отражает определенный этап структурной перестройки церебральных артерий и артериол. Клинически указанные изменения могут не проявляться и не ассоциироваться с анамнестическими данными о перенесенных церебральных катастрофах, т.е. быть асимптомными. В то же время наличие множественных мелкоочаговых изменений вещества головного мозга может предвещать развитие сосудистой (мультиинфарктной) деменции. Преимущественная локализация лакунарных инфарктов в лобных долях головного мозга определяет патогенез КН у таких пациентов. Другим важнейшим проявлением ишемических церебральных нарушений становится лейкоареоз, среди механизмов формирования которого выделяют нарушение резорбции ликвора, обусловленное резко выраженным фиброзом капилляров и венул. Все это приводит к развитию персистирующего отека и разрежения ткани мозга в перивентрикулярной области, что при компьютерно-томографическом исследовании проявляется в виде так называемого перивентрикулярного свечения – лейкоареоза. Лейкоареоз отмечается и у здоровых лиц пожилого возраста. Показано, что при нормальном старении развиваются схожие изменения головного мозга: уменьшение массы мозга, углубление и расширение борозд, увеличение объема желудочков мозга вследствие снижения массы белого вещества, значительное уменьшение нейронов в коре. При исследовании мозга умерших лиц среднего и молодого возраста с тяжелыми формами АГ выявлен аналогичный комплекс структурных изменений перивентрикулярного и подкоркового белого вещества, считающийся характерным для инволюционных процессов. Все это позволяет рассматривать АГ в качестве одного из ведущих факторов преждевременного «старения» церебральных сосудов и раннего развития изменений белого вещества мозга [6].

Ранние клинические проявления КН у лиц с АГ и их диагностика

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

КН представляют собой одно из наиболее распространенных проявлений органического поражения головного мозга, лучше других проявлений коррелируют с объемом пораженной ткани мозга и зачастую определяют общую тяжесть состояния [7].

Учитывая, что пациентов с впервые выявленной АГ в молодом или среднем возрасте могут наблюдать только терапевты или кардиологи, нужно дать характеристику стадиям данного процесса, понятную врачу не неврологу.

Итак, в своем развитии сосудистые КН проходят следующие этапы:

- 1) сердечно-сосудистые заболевания без поражения головного мозга;
- 2) клинически бессимптомные сосудистые поражения головного мозга;
- 3) легкие сосудистые КН;
- 4) умеренные сосудистые КН;
- 5) сосудистая деменция [8].

В прошлом столетии в медицине основной акцент в изучении и терапии КН делался в отношении деменции. Сегодня развитие методов диагностики и лечения недостаточности КФ привело к значительному повышению интереса к проблеме недементных (легких и умеренных) КН [9].

Термин «умеренные КН» (УКН) впервые был предложен R.Petersen 1999 г. [9]. Согласно критериям УКН могли быть диагностированы при наличии сочетания жалоб на нарушения памяти и объективно подтвержденных нарушениях памяти, выявленных при нейропсихологическом

тестировании и относительной сохранности других когнитивных способностей. Нарушения памяти не должны ограничивать повседневную активность – этот симптом считался основополагающим для отличия УКН от деменции. Критерии, изначально предложенные R.Petersen, были направлены в первую очередь на обнаружение ранних – додементных – стадий болезни Альцгеймера (БА). Последующие исследования показали, что частота распространенности УКН гораздо шире КН, проявляющихся нарушениями памяти. Это привело к пересмотру критериев УКН и созданию новых критериев, в которых не было столь жесткой привязки болезненной симптоматики именно к расстройствам памяти [10].

Современные модифицированные диагностические критерии УКН заключаются в следующем:

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

Последующее изучение синдрома УКН позволило выявить его предстadium или предумеренные КР: состояние, проявляющееся снижением КФ, которое находит свое отражение в жалобах пациента, особенно с исходно высоким уровнем интеллекта и хорошим образованием, и обнаруживается клинически только при выполнении очень сложных нейропсихологических тестов, а может и вовсе не выявляться [11].

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

Субъективные КН долгое время считали проявлением преимущественно тревожных расстройств или вариантом нормы. Всем нам знакомо ощущение забывчивости, возникающее время от времени: мы вдруг не можем вспомнить имя знакомого нам человека, которого видели по телевизору, например актера или политика, не сразу вспоминаем, где оставили нужную нам вещь; входя в комнату, забываем, зачем. Указанные симптомы являются вариантом нормы и связаны не с поражением собственно памяти, а с физиологическими колебаниями внимания. Внимание в свою очередь определяется рядом факторов – мотивацией, напряженностью бодрствования, количеством предъявлений запоминаемого материала, увеличением объема работы и/или снижением количества и качества отдыха.

Выделение субъективных КН в отдельный синдром стало следствием того, что в ряде случаев субъективные, не подтвержденные клинически КН, могут быть самым ранним проявлением заболевания, в том числе и неуклонно прогрессирующего, – БА, при котором максимально раннее обнаружение симптомов и своевременное назначение симптоматического и патогенетического лечения исключительно важны. Субклинические и предумеренные КН объединили термином «легкие КН» (ЛКН) [12].

Сегодня легкие КН и УКН составляют группу недементных КР в отличие от недавнего прошлого, когда они назывались додементными стадиями БА. Указанное различие представляется исключительно важным, поскольку отражает одну из основных идей когнитивной терапии – далеко не каждое когнитивное снижение является неуклонно прогрессирующим, а при своевременном или раннем выявлении причины и назначении необходимой терапии может быть полностью обратимо [12].

Популяционные исследования распространенности легких КН до настоящего времени не проводились. Однако можно предположить, что их распространенность не уступает распространенности УКН и может составлять более 44% у лиц с имеющимися АГ и/или атеросклерозом [1, 13].

Раннее обнаружение потенциально излечимых КР – одна из важных задач современных врача-невролога, терапевта, кардиолога, эндокринолога, семейного врача, поскольку пациенты на ранних стадиях КН составляют большинство из обратившихся за помощью.

В современном мире часто действия врачей первичного амбулаторного звена становятся определяющими в прогнозе развития деменции, так как обнаружение ранних недементных форм КН и своевременная адекватная терапия сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь АГ, часто вполне достаточны, чтобы выраженность КН у пациента значительно уменьшилась, а деменция никогда не наступила.

Учитывая высокую распространенность КН у лиц молодого и среднего возраста, необходимо иметь определенную настороженность в этом отношении. Исследование когнитивной сферы у всех больных неоправданно. Однако такое исследование весьма целесообразно у впервые обратившихся пациентов, особенно среднего возраста, при:

- активных (самостоятельно излагаемых) жалобах на снижение памяти или трудности концентрации внимания;
- свидетельствах родственников о когнитивном снижении за последнее время;
- невозможности для пациента самостоятельно и полно изложить свой анамнез или правильно выполнять рекомендации врача;
- симптоме «поворачивающейся головы»: в ответ на вопрос врача больной поворачивает голову к сопровождающему его родственнику и переадресовывает вопрос ему.

Для исследования КФ врач может использовать любые известные ему нейропсихологические методы и тесты. Врачам разных специальностей, в том числе неврологам, терапевтам и кардиологам, рекомендуется методика «Мини-Ког» (табл. 1).

Не отнимая много времени, данная методика является весьма чувствительной. Невозможность вспомнить после подсказки хотя бы одно слово или ошибки при рисовании часов свидетельствует о наличии клинически значимых КН (см. рисунок).

Определить выраженность таких нарушений можно в беседе с родственниками, задавая им вопросы о степени профессиональной, социальной и бытовой адаптации пациентов.

Возможности современной гипотензивной терапии в профилактике КН

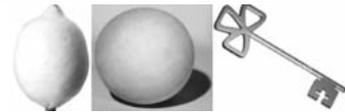
В долговременных эпидемиологических исследованиях были показаны не только связь АГ с развитием КН и деменции, но и терапевтические возможности гипотензивной терапии в снижении риска развития деменции.

Первым исследованием, в котором оценивалось влияние терапии на КФ у пожилых лиц с АГ, было Medical Research Council, включившее 2584 пациента. Через 54 мес лечения существенной разницы в развитии КН у лиц, получавших β-адреноблокатор (β-АБ), или диуретик (гидрохлоротиазид + амилорид), или плацебо, не наблюдалось [14]. В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) диуретик хлорталидон также не смог продемонстрировать существенной разницы по влиянию на развитие деменции между группой активного лечения и плацебо. В субисследовании Syst-Eur (Systolic Hypertension In Europe) в 1998 г. были включены 418 больных с изолированной систолической гипертензией (систолическое артериальное давление – АД в положении сидя 160–219 мм рт. ст. и диастолическое АД менее 95 мм рт. ст.), 1/2 из них получали плацебо, 1/2 – базовую терапию антагонистом кальция (АК). Через 2 года терапии в группе плацебо де-

Таблица 1. Методика «Мини-Ког»

Инструкция

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



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



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

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

менция развилась в 1,8% случаев, а в группе АК – 0,9% ($p=0,05$). По данным 5-летнего наблюдения, антигипертензивная терапия АК предотвращала развитие деменции в 19 случаях на 1 тыс. леченых пациентов с АГ [15].

Первым многоцентровым исследованием, доказавшим преимущества блокаторов рецепторов ангиотензина (АТ II (БРА) для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с β -АБ, было исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study – Исследование влияния лозартана на конечные точки у больных АГ), в котором участвовали 9138 пациентов [16]. По данным этого исследования, при одинаковом снижении АД лозартан уменьшает риск развития инсульта на 25%, а всех сердечно-сосудистых заболеваний – на 13% эффективнее, чем атенолол.

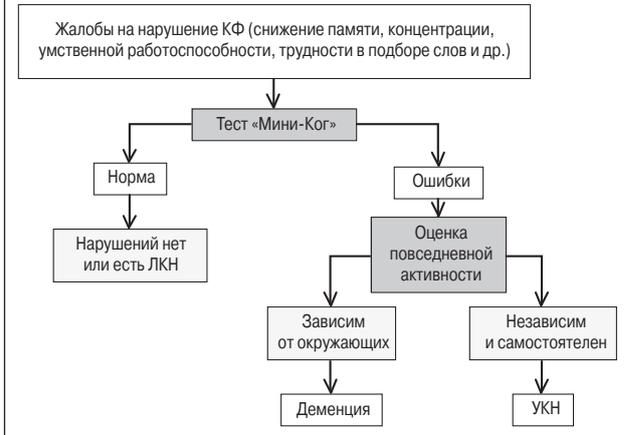
Дальнейшие исследования эффективности новой группы антигипертензивных препаратов (АГП) – БРА – выявили положительное влияние на КФ и риск развития БА и тем самым предопределили выигрышную позицию всей группы в метаанализе O.Napton (табл. 2) [17].

В последние годы множество данных указывает на то, что определенную защитную роль может играть стимуляция АТ-рецепторов 2-го типа при повышении уровня АТ II в крови.

В 1986 г. на основе данных первых исследований по предотвращению инсультов M.Brown и J.Brown высказали предположение, что повышение уровня АТ II в крови при терапии диуретиками может способствовать церебропротекции [18]. Связано это с тем, что АТ II, стимулируя АТ-рецепторы 1-го типа, вызывает вазоконстрикцию проксимальных, относительно крупных сосудов мозга, тем самым защищая дистальные сосуды от образования аневризм Шарко–Бушара и их разрыва. A.Fournier и соавт. предположили, что стимуляция АТ-рецепторов 2-го типа способствует образованию коллатералей и повышает устойчивость нейронов к аноксии при ишемии мозга [19]. Эта гипотеза была подтверждена в ряде экспериментов на животных. Авторы предположили, что препараты, повышающие уровень АТ II в крови, при снижении АД способствуют более выраженной церебропротекции, чем лекарственные средства, уменьшающие его содержание. К препаратам, повышающим концентрацию АТ II в крови, относятся БРА, диуретики, дигидропиридиновые АК и короткодействующие недигидропиридиновые АК.

В августе 2007 г. была опубликована работа, в которой данные разных исследований оценивались исходя из упомянутой гипотезы. В метаанализ были включены результаты 26 проспективных рандомизированных исследований, охвативших данные более 206 тыс. пациентов; общее количество инсультов составило 7505. Полученные данные продемонстрировали, что не уровень АД, достигнутый в различных исследованиях, а получаемая терапия оказывала существенное влияние на риск инсульта. Так, в группе пациентов, принимавших препараты, снижающие уровень АТ II в крови, относительный риск ин-

Диагностика КН.



сульта достоверно увеличивался на 17% ($p=0,03$) по сравнению с больными, получавшими лекарственные средства, повышающие уровень АТ II, хотя разница в систолическом АД между группами составила лишь 1,3 мм рт. ст. Был сделан вывод, что АГП, увеличивающие образование АТ II в крови (тиазидные диуретики, дигидропиридиновые АК длительного действия и БРА), независимо от степени снижения АД более существенно предотвращают риск инсульта, чем лекарственные средства, уменьшающие содержание АТ II (β -АБ, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и недигидропиридиновые АК длительного действия) [20].

J.Braszko и соавт. предложили гипотезу, согласно которой улучшение КФ на фоне терапии БРА также связывают со стимуляцией АТ-рецепторов 4-го типа в головном мозге АТ IV [21]. Блокада АТ-рецепторов 1-го типа БРА приводит к увеличению уровня эндогенного АТ II и его конвергенции в АТ III, а затем в АТ IV. Данная гипотеза подтверждается в экспериментальных работах, проводимых на животных с использованием стимуляторов АТ-рецепторов 4-го типа, АГП, в частности БРА, а также препаратов, используемых непосредственно для лечения деменции, типа средств на основе гинкго билоба [22].

В следующем анализе возможного влияния на регресс КН на фоне терапии АГ представителями разных классов O.Napton отметил выраженный эффект АК при добавлении их к другой терапии. В этом исследовании также было отмечено, что позитивное влияние на улучшение КФ у АК не связано с их антигипертензивной активностью, но АК обладают собственными церебропротективными свойствами [23].

Положительное влияние дигидропиридиновых АК на риск развития церебральных осложнений связывают не только с влиянием на уровень АТ II, но и с антиоксидантными способностями этих препаратов. В основном это касается высоколипофильных препаратов – амлодипина, лацидипина и нисолдипина. В эксперименте эти препара-

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

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

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

ты снижают интенсивность перекисного окисления холестерина липопротеинов низкой плотности и его проникновение в сосудистую стенку, тем самым замедляя атеросклеротический процесс. Под действием амлодипина, лацидипина или нифедипина у лиц с АГ подавляется образование малонового диальдегида в тромбоцитах, маркера образования свободных радикалов перекисного окисления [24]. Доказано, что длительная терапия современными АК приводит к уменьшению толщины сосудистой стенки, предотвращая развитие каротидного атеросклероза. В проспективном рандомизированном исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) были получены доказательства выраженного антисклеротического действия дигидропиридинового АК III поколения – амлодипина [25].

Опубликованный в 2013 г. А.Соса анализ практически всех проведенных клинических исследований, направленных на изучение влияния лобых АГП на улучшение КФ, показал, что защитный эффект антигипертензивных агентов, по-видимому, зависит от конкретного используемого препарата. Положительные эффекты наблюдались при терапии дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, комбинации периндоприл–индапамид и телмисартан [26].

Неслучайно среди многих представителей класса БРА был выделен телмисартан – мощный высокоселективный БРА, обеспечивающий устойчивый гипотензивный эффект на протяжении 24 ч при использовании 1 раз в сутки. В ряде крупных исследований было установлено, что телмисартан уменьшает поражение органов-мишеней и эндотелиальную дисфункцию, артериальную ригидность, прогрессирование нарушений почечных функций у пациентов с сахарным диабетом типа 2, протеинурию и гипертрофию миокарда левого желудочка [27–32]. Именно за счет исследований, проведенных с телмисартаном, весь класс БРА поднялся в доказательной базе на уровень «золотого стандарта» в кардиологии. Однако у телмисартана есть и дополнительные преимущества перед всем классом БРА – это максимальная в классе активация рецепторов γ, активируемых пролифератором перекисом (PPARγ). Данное дополнительное свойство не только дает значимое преимущество телмисартану во влиянии на улучшение метаболических процессов и состояния сосудистого воспаления, но и лежит в основе максимального защитного эффекта КФ [33, 34].

Действительно, работы последних лет показали, что применение именно телмисартана благоприятно влияет на уменьшение апоптоза нервных клеток гиппокампа, отвечающих за состояние памяти человека и развитие деменции. Причем этот эффект опосредуется через активацию выработки BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – нейротрофического фактора мозга. Нужно отметить, что BDNF обладает широким рядом функциональных свойств: в период развития человека он вовлечен в дифференцировку нейронов, созревание, выживание и фор-

мирование синапсов. Во взрослом организме одна из наиболее значимых ролей BDNF – нейропротекция, т.е. защита нейронов головного мозга от ишемических атак. Нужно подчеркнуть, что данный эффект подтвержден в условиях метаболического синдрома и не зависит от выраженности гипотензивного действия [35–37]. Таким образом, можно сделать вывод, что телмисартан действует и как ноотропное средство с нейропротективным механизмом действия, влияя на активность и концентрацию нейротрофических факторов, что является, безусловно, ценным качеством у лиц с АГ.

Современные исследования направлены на выявление связей между ренин-ангиотензиновой системой (РАС) и деменцией. Они представляют интерес для выяснения роли разных компонентов РАС в патогенезе БА и оценке терапевтического потенциала АГП, тормозящих РАС, для терапии или предупреждения БА; одним из таких перспективных препаратов также является телмисартан. В исследовании, проведенном у пациентов с БА, телмисартан значительно замедлял прогрессию деменции и улучшал качество жизни лиц с БА [38, 39].

Интересные данные были получены в исследовании R.Fogari и соавт. (2006 г.), где сравнивали влияние телмисартана в суточной дозе 80 мг в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг и лизиноприла в суточной дозе 20 мг также в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг на КФ у 160 пациентов с легкой и умеренной АГ в возрасте 61–75 лет. Через 6 мес терапии в группе телмисартана было отмечено более выраженное снижение АД по данным проведенного в каждой группе суточного мониторинга. Также были оценены КФ у всех включенных пациентов до и после 24-недельной терапии. Лизиноприл не оказал влияния ни на один из изученных когнитивных параметров, в то время как телмисартан существенно улучшил показатели кратковременной памяти (дефект, который вызывает значимое нарушение повседневной жизни) и функцию зрительно-пространственной ориентации у пожилых пациентов [40].

Проведенные исследования продемонстрировали роль АГ как основного устраняемого фактора риска развития КН и показали, что не контролируемое терапией повышение АД – значимый фактор риска формирования деменции в дальнейшем. Исходя из данных доказательной медицины, полученных в разных исследованиях, влияние АГП на развитие деменции и КН у пациентов с АГ разноречиво в отношении не только различных групп препаратов, но и отдельных представителей внутри одного класса. Связано это, возможно, и с трудностями проведения подобных исследований: неоднородность групп сравнения (пациенты с АГ, как правило, имеют больше факторов риска сосудистых осложнений, чем группа плацебо), невозможность полностью исключить влияния социальной среды, возраста, употребления алкоголя, курения, физической и социальной активности и других факторов, которые могут способствовать развитию деменции. Вероятно, связано также с действительно большей эффективностью лишь некоторых представителей из разных классов АГП.

Таким образом, мощный антигипертензивный и органопротективный эффекты телмисартана (Микардис®) в монотерапии или комбинации с низкой дозой гидрохлоротиазида (МикардисПлюс®) или амлодипином (Твинста®) сегодня по праву могут быть дополнены и нейропротективным эффектом, что связано не только с его способностью блокировать РАС, но и оказывать дополнительный нейропротективный эффект за счет увеличения действия собственных нейротрофических факторов головного мозга. Следует подчеркнуть, что данный эффект не зависит от гипотензивного и был продемонстрирован как для монотерапии телмисартаном (Микардис®), так и для его комбинаций – с гидрохлоротиазидом (МикардисПлюс®) или амлодипином (Твинста®).

Литература/References

- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005. / Zakharov V.V., Iakhno N.N. Kognitivnye rasstrostva v pozhilom i starchyom vozraste. Metodicheskoe posobie dlia vrachei. M., 2005. [in Russian]
- Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138 (6): 353–64.
- Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999; 53 (9): 1948–52.
- Ruitenberg A, Skoog I, Ott A et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12 (1): 33–9.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H et al. The association between midlife blood pressure level and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274 (23): 1846–51.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. / Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiia golovnogo mozga. M.: Meditsina, 2001. [in Russian]
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. / Levin O.S. Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike. M.: MEDpress-inform, 2010. [in Russian]
- Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013. / Gusev E.I., Bogolepova A.N. Kognitivnye narusheniia pri tsebrovaskuliarnykh zabolevaniyakh. M.: MEDpress-inform, 2013. [in Russian]
- Petersen RS, Smith GE, Waring SC et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303–8.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Int Med* 2004; 256: 183–94.
- Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. *Consilium Medicum*. 2004; 2: 138–41. / Damulin I.V. Legkie kognitivnye narusheniia. *Consilium Medicum*. 2004; 2: 138–41. [in Russian]
- Преображенская И.С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения – клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии. *Фарматека. Психиатрия/Неврология (Спецвыпуск)*. 2013; с. 14–8. / Preobrazhenskaia I.S. Legkie i umerennye kognitivnye narusheniia – klinicheskie proiavleniia, etiologiia, patogeneiz, vozmozhnosti ispol'zovaniia nootropnoi terapii. *Farmateka. Psikiatriia/Nevrologiia (Spetsvypusk)*. 2013; s. 14–8. [in Russian]
- Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2009. / Suslina Z.A., Varakin Yu.Ia., Vereshchagin N.V. Sosudistye zabolevaniia golovnogo mozga: Epidemiologiia. Osnovy profilaktiki. M.: MEDpress-inform, 2009. [in Russian]
- Prince MJ, Bird AS, Blizard RA. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 312 (7034): 801–5.
- Forette F, Seux ML. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the systolic hypertension in europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52.
- Danlof B, Devereux RB, Kielesden SE et al. For the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Hanon O. Effects of Antihypertensive Therapy on Cognitive Decline in Alzheimer's. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333–41.
- Brown MJ, Brown J. Does angiotensin-II protect against strokes? *Lancet* 1986; 2 (8504): 427–9.
- Fournier A et al. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. *Expert Rev Neurother* 2009; 9 (9): 1413–31.
- Boutitie F, Oprisiu R, Achard JM et al. Does the change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *J Hypertens* 2007; 25: 1543–53.
- Braszko J. The contribution of AT1 and AT2 angiotensin receptors to its cognitive effects. *Acta Neurobiol Exp* 1996; 56: 49–54.
- Wright, JW, Harding JW. The angiotensin AT4 receptor subtype as a target for the treatment of memory dysfunction associated with Alzheimers disease. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Systems* 2008; 9: 226–37.
- Hanon O, Pequignot R. Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. *J Hypertens* 2006; 24 (10): 2101–7.
- Hernandez RH, Armas-Hernandez MJ, Velasco M. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Ther* 2003; 10 (6): 409–14.
- Mancini GB, Miller ME, Ward R (for the PREVENT Investigators). Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
- Coca A. Hypertension and vascular dementia in the elderly: the potential role of anti-hypertensive agents. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (9): 1045–54.
- Rinaldi B, Di Fillipo C, Capuano A et al. Adiponectin elevation by telmisartan ameliorates ischaemic myocardium in Zucker diabetic fatty rats with metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (4): 320–8.
- Billecke Scott S, Marcovitz PA. Long-term safety and efficacy of telmisartan/amlodipine single pill combination in the treatment of hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2013; p. 95–104
- Benndorf RA, Appel D, Maas R et al. Telmisartan improves endothelial function in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50 (4): 367–71.
- Suksomboon N, Poolsup N, Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37 (3): 319–27.
- Takagi H, Mizuno Y, Yamamoto H et al. Effects of telmisartan therapy on interleukin-6 tumor necrosis factor-alpha levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res* 2013; 36 (4): 368–73.
- Goyal SN, Bharti S, Bhatia J et al. Telmisartan, a dual ARB/partial PPAR-γ agonist, protects myocardium from ischaemic reperfusion injury in experimental diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 (6): 533–41.
- Шишкова В.Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2: роль инсулинорезистентности. Гиперинсулинемии и гиподипонектинемии. *Вопросы коррекции. Системные гипертензии*. 2014; 2: 48–53. / Shishkova V.N. The mechanisms of developmentcardiovascular disease and type 2 diabetes: the role of insulin resistance, hyperinsulinemia and hypodiponectinemia. *Treatment and management. Systemic Hypertension*. 2014; 2: 48–53. [in Russian]
- Mogi M, Li JM, Tsukuda K et al. Telmisartan prevented cognitive decline partly due to PPAR-gamma activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375: 446–9.
- Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan protects against cognitive decline via up-regulation of brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase B in hippocampus of hypertensive rats. *J Cardiol* 2012; 60: 489–94.
- Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan improves cognitive function through the increase in neurotrophic factor and inhibition of apoptosis in hippocampus of rats with metabolic syndrome. *FASEB J* 2010 April (24) Meeting Abstract Suppl: 978.26.
- Washida K, Ihara M, Nishio K, Fujita Y. Nonhypotensive dose of telmisartan attenuates cognitive impairment partially due to peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation in mice with chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 2010; 41 (8): 1798–806.
- Chao-Liang Chou, Hung-I Yeh. The Role of the Renin-Angiotensin System in Amyloid Metabolism of Alzheimer's Disease. *Acta Cardiol Sin* 2014; 30: 114–8.
- Kazumasa K, Haruo H, Hirofumi S. Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 207–14.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Lazzar P. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 177–85.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации. E-mail: veronika-1306@mail.ru

Безопасность применения β -адреномиметиков разной длительности действия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями

Ю.А.Долгушева¹, О.Ю.Агапова², К.А.Зыков², И.Е.Чазова¹

¹Отдел гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а;

²Лаборатория пульмонологии Научно-исследовательского медико-стоматологического института ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

Цель работы. Изучить безопасность применения ингаляционных β -адреномиметиков (β -АМ) разной длительности действия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с обструктивной патологией легких (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ – или бронхиальная астма – БА).

Материалы и методы. В исследование были включены 40 больных (22 мужчины и 18 женщин) в возрасте от 18 лет с АГ в сочетании с ХОБЛ или БА. В течение 3 мес пациентам проводилась терапия β -АМ разной длительности действия: 1-й месяц – больные получали сальбутамол, 2-й – формотерол, 3-й – индакатерол. Исходно, через неделю и в конце месяца лечения пациентам проводились: измерение клинического артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), сатурации периферической крови, компьютерная спирометрия, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), определение уровня калия в крови. Исходно, через неделю приема β -АМ короткого действия (КДБА), длительного действия (ДДБА) и сверхдлительного действия (СДДБА), а также при завершении исследования пациентам были проведены суточное мониторирование АД (СМАД) и ЭКГ.

Результаты. Применение β -АМ в течение 3 мес не сопровождалось достоверным изменением клинического АД, ЧСС. У пациентов с АГ и ХОБЛ по данным СМАД на фоне терапии β -АМ в течение 3 мес определялось снижение уровня среднесуточного систолического АД (САД₂₄) по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). Уровень среднесуточного диастолического АД (ДАД₂₄) на фоне лечения СДДБА ниже по сравнению с ДАД₂₄ при использовании КДБА и ДДБА ($p < 0,05$) в течение недели. У пациентов с АГ и БА применение β -АМ сопровождалось повышением САД₂₄ ($p < 0,05$). Ночное САД при использовании КДБА и СДДБА в течение недели было выше по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). В обеих группах отмечалось достоверное снижение уровня калия. В группе АГ и БА было выявлено три случая гипокалиемии.

Заключение. Применение β -АМ у пациентов с АГ и бронхообструктивными заболеваниями сопровождается изменением АД по данным СМАД и снижением уровня калия в крови, что требует дифференцированного подхода в назначении терапии β -АМ у пациентов с АГ и БА, а также АГ и ХОБЛ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, кардиореспираторная патология, β -адреномиметики.

✉ dol.85@mail.ru

Для цитирования: Долгушева Ю.А., Агапова О.Ю., Зыков К.А., Чазова И.Е. Безопасность применения β -адреномиметиков разной длительности действия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями. Системные гипертензии. 2015; 1: 65–69.

Safety of beta-agonists with different duration of action in patients with arterial hypertension and broncho-obstructive diseases

Yu.A.Dolgusheva¹, O. Yu.Agapova², K.A.Zykov², I.E.Chazova¹

¹A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

²Laboratory of pulmonology Research medical dental Institute, Moscow State Medical and Dental University named after A.I.Evdokimov of Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Objective. To examine the safety of beta-agonists (BA) with different duration of action in patients with arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or bronchial asthma (BA).

Materials and methods: 40 patients (22 – male, 18 – female) with AH and COPD and AH and asthma aged 18 years were enrolled and examined initially. At the next three month, patients were treated with 3 types of BA: at the 1st month – with salbutamol (SABA), at the 2nd – with formoterol (LABA), at the 3rd – with indacaterol (ULABA). Initially, after one week and at the end of each month blood pressure (BP) and heart rate (HR) on the visit, oxygen saturation of peripheral blood, computer spirometry, serum potassium in blood, electrocardiogram, were evaluate. Initially, after one week and at the end of three month of treatment with SABA, LABA and ULABA all patients underwent holter monitoring and ambulatory blood pressure 24-monitoring.

Results. Baseline, 1-month, 2-month, 3-month BP and HR levels on the visit were similar among all patients ($p=NS$). At the end of the 3rd month of treatment with BA different duration of action in patients with AH and COPD daily average systolic BP (SBP) was lowered than initially ($p < 0,05$), daily average diastolic BP (DBP) during treatment ULABA lower compared to DBP during treatment SABA ($p < 0,05$) and during treatment LABA for weeks ($p < 0,05$). On the contrary in patients with AH and asthma daily average SBP became increased than initially ($p < 0,05$), nightly average SBP during treatment SABA and ULABA for weeks higher compared to nightly average SBP initially. Treatment with BA caused significant serum potassium change in blood in both group. In patients with AH and asthma three patients had hypokalemia.

Conclusion. Treatment with BA in patients with AH and bronchoobstructive diseases accompanied by significantly changes BP and significantly decreased levels of serum potassium in the blood in both group. Our results suggested the need for a different treatment of patients with AH and COPD or asthma.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, cardiorespiratory pathology, beta-agonists.

✉ dol.85@mail.ru

For citation: Dolgusheva Y.A., Agapova O.Y., Zykov K.A., Chazova I.E. Safety of beta-agonists with different duration of action in patients with arterial hypertension and broncho-obstructive diseases. Systemic Hypertension. 2015; 1: 65–69.

Сердечно-сосудистые и бронхообструктивные заболевания (БОЗ) в настоящее время занимают ведущие позиции по смертности как в Российской Федерации, так и в большинстве развитых стран [1]. По прогнозу ряда исследователей, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и БОЗ, несмотря на принимаемые меры по профилактике, будет увеличиваться. Высокая распространенность ССЗ и БОЗ способствует достаточно частой встречаемости сочетания у одного пациента ССЗ и заболеваний легких, увеличивающейся с возрастом. Одним из наиболее частых сочетаний данных патологий становятся артериальная гипертония (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [2]. Наличие этих двух патологических процессов у одного пациента приводит к формированию взаимного отягощения с соответствующими клиническими особенностями болезни, обуславливающими необходимость разработки новых подходов в ведении и терапии таких больных. В 2013 г. Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии и Российским респираторным обществом были созданы одни из первых рекомендаций по диагностике и лечению лиц с АГ и ХОБЛ [3]. Известно, что сочетанная патология затрудняет и ограничивает подбор терапии, связано это с влиянием кардиологических препаратов на состояние бронхолегочной системы и, соответственно, бронхорасширяющих препаратов на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС). Особенно это касается β -адреноблокаторов и β -адреномиметиков (β -АМ), которые обладают противоположным действием и осуществляют его через β -адренорецепторы (β -АР). β -АМ являются бронхолитическим компонентом основной терапии ХОБЛ [4] и применяются для симптоматического лечения пациентов с бронхиальной астмой (БА) [5] на фоне базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). В настоящее время имеется выраженный интерес к разработке новых препаратов длительного действия данной группы. Наибольшее внимание уделяют β -АМ сверхдлительного действия (СДДБА), которые, по данным литературы, отличаются своей высокой эффективностью и способствуют увеличению приверженности лечению за счет однократного использования в течение суток [6, 7]. Однако не менее важным свойством, чем эффективность β -АМ, является безопасность данной группы препаратов. По данным ряда авторов, применение β -АМ как короткого (КДБА), так и

длительного действия (ДДБА) может сопровождаться нежелательными явлениями (НЯ) со стороны ССС, в том числе увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышением артериального давления (АД), удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), снижением уровня калия. Изменения этих параметров повышает риски развития инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности (СН), нарушений ритма сердца (НРС) и внезапной сердечной смерти (ВСС) [8]. По данным ретроспективного анализа, было выявлено увеличение числа сердечно-сосудистых осложнений – ССО (ИМ) более чем в 7 раз на фоне применения КДБА у пациентов с ССЗ. Причем особенно высокими оказались риски ССО у больных, которые впервые принимали β -АМ [9]. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по оценке побочного влияния β -АМ у лиц с бронхообструктивными заболеваниями также показал, что β -АМ повышают риск развития ИМ, аритмий и ВСС [8]. Таким образом, сам прием β -АМ может повышать риск развития ССО; ухудшение течения БОЗ может приводить к вероятности неконтрольного увеличения дозировок бронхолитических препаратов, что способствует дополнительному увеличению риска ССО. В исследованиях по безопасности β -АМ НЯ оценивали либо на здоровых добровольцах, либо у пациентов с заболеваниями легких без учета наличия ССЗ. Отдельных проспективных исследований, в которых бы формировалась когорта лиц с сочетанной кардиореспираторной патологией, не проводили, в связи с чем **целью** нашего исследования было изучить безопасность применения ингаляционных β -АМ разной длительности действия у пациентов с АГ в сочетании с обструктивной патологией легких (ХОБЛ или БА).

Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных (22 мужчины и 18 женщин) в возрасте от 18 лет с АГ в сочетании с ХОБЛ II–III спирометрических классов или БА легкого/среднетяжелого течения. Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Критериями исключения являлись: тяжелые ССЗ, такие как НРС высоких градаций, нестабильная стенокардия, СН II функционального класса и более (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA); инсульт, транзиторная ишемическая атака или ИМ менее чем за 6 мес до включения в исследование; симпто-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

Параметры	Пациенты с АГ и ХОБЛ (n=19)	Пациенты с АГ и БА (n=21)	p
Средний возраст, лет	65,1±8,2	63±7,4	н/д
Пол, муж/жен	17 (42,5%)/2 (5%)	5 (12,5%)/16 (40%)	0,001
ИМТ, кг/м ²	28,1±5	31,3±5,1	н/д
Длительность АГ, годы	10,4±10,7	13±9,5	н/д
Длительность ХОБЛ, годы	4,7	-	-
Длительность БА, годы	-	11,9	-
АГ, средний риск, %	-	5	0,01
АГ, высокий риск, %	20	25	н/д
АГ, очень высокий риск, %	27,5	22,5	н/д
ИКЧ, годы	39,4	8,5	0,003
Наличие аллергии, %	10	30	0,02
Прием ИГКС, %	10	100	0,00
САД _{кл.} , мм рт. ст.	128,4±14,3	135±13	н/д
ДАД _{кл.} , мм рт. ст.	81,1±9,7	83±9,9	н/д
ЧСС _{кл.} , уд/мин	72,1±11,7	72,6±7,3	н/д

Примечание. *p<0,05; ИМТ – индекс массы тела; ИКЧ – индекс курящего человека, данные представлены в виде M±SD и абсолютного числа пациентов (процент от общего числа).

матическая АГ; обострение ХОБЛ/БА, потребовавшие госпитализации менее чем за 1 мес до включения в исследование; наличие острых воспалительных заболеваний или обострение хронических воспалительных заболеваний на момент включения; изменения базисной терапии БА в течение 3 мес; прием плановой терапии β -АМ последние 2 нед перед включением в исследование, а также любые клинические состояния, которые, по мнению врача, могут помешать участию пациента в исследовании.

Были сформированы две группы. В 1-ю группу вошли 19 пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ. Во 2-ю – 21 больной АГ в сочетании с БА. Все больные амбулаторно наблюдались в течение 12 нед. После проведения 1-го визита обеими группами по клиническим показаниям был начат прием β -АМ: пациенты с АГ и ХОБЛ и лица с АГ и БА получили салбутамол по 2 ингаляции 3 раза в сутки (600 мкг/сут). Через месяц наблюдения был проведен очередной визит, во время которого больные были переведены на формотерол по 12 мкг каждые 12 ч (2 раза в день). Через месяц применения формотерола пациенты были переведены на индакатерол 150 мкг (1 раз в день). Лица с АГ и БА, также с АГ и ХОБЛ III–IV спирометрического класса весь период наблюдения находились на терапии ИГКС. На каждом визите в течение 12 нед наблюдения проводились: оценка состояния больных (сбор жалоб, физикальный осмотр, измерение АД, ЧСС, определение сатурации периферической крови), компьютерная спирометрия, регистрация ЭКГ, определение уровня калия в крови. Безопасность применения β -АМ у лиц с сочетанной кардиореспираторной патологией оценивалась по данным измерения АД и ЧСС на визитах, регистрации ЭКГ, определения уровня калия на каждом визите. Помимо этого, исходно через 1 нед приема β -АМ КДБА, ДДБА и СДДБА, а также при завершении исследования пациентам были проведены суточное мониторирование АД (СМАД) и ЭКГ.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета компьютерных программ Statistika 7.0. В связи с тем что распределение полученных данных имело отклонения от нормального распределения, применялся непарный непараметрический критерий Манна–Уитни. Для определения эффективности и безопасности лечения между визитами внутри групп использовался парный критерий Уилкоксона. Двусторонний критерий Фишера использовался для анализа таблиц сопряженности 2x2. Результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На фоне проводимого лечения разной длительности действия в течение 3 мес отрицательной динамики состояния пациентов в обеих группах не отмечалось. По результатам клинического измерения АД и ЧСС достоверной динамики при сравнении исходных значений с данными на терапии β -АМ не получено. В обеих группах по данным СМАД были обнаружены клинически и статистически значимые изменения среднесуточных и ночных значений АД на фоне терапии β -АМ. Так, в группе АГ и ХОБЛ на фоне терапии β -АМ (3-й месяц лечения пациенты получали СДДБА) в течение 3 мес отмечается снижение среднесуточного систолического АД (САД₂₄) на 3,9% (с 129 до 124 мм рт. ст.; $p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. Уровень среднесуточного диастолического АД (ДАД₂₄) на фоне лечения СДДБА ниже по сравнению с ДАД₂₄ при использовании КДБА на 4,5% (73,5 и 77 мм рт. ст.; $p < 0,05$ соответственно) и ДАД₂₄ при применении ДДБА в течение недели на 3,2% (с 73,5 до 76 мм рт. ст.; $p < 0,05$). Тенденция к снижению АД по данным СМАД на фоне терапии β -АМ в течение 3 мес наблюдается также по результатам дневных и ночных измерений АД: снижение дневного САД (САД_{день}) на 4,2%, ночного САД (САД_{ночь}) – на 7%, ДАД_{день} – на 6,8%, ДАД_{ночь} – на 4%, ЧСС_{день} – на 7,7%, ЧСС_{ночь} – на 5% по сравнению с исходными показателями ($p > 0,05$). Динамика САД₂₄ в обеих группах представлена на рис. 1.

Рис. 1. Динамика САД₂₄.

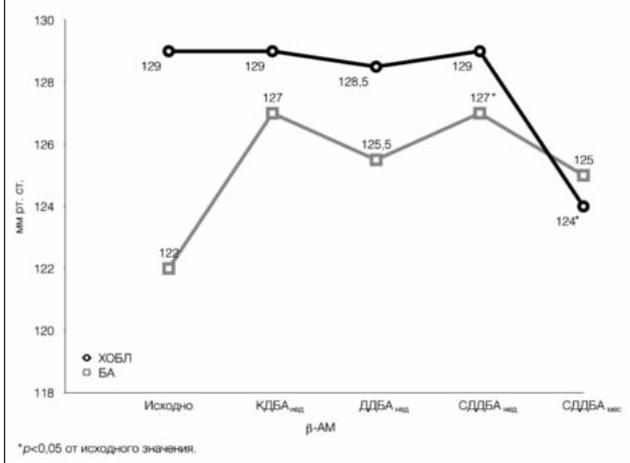
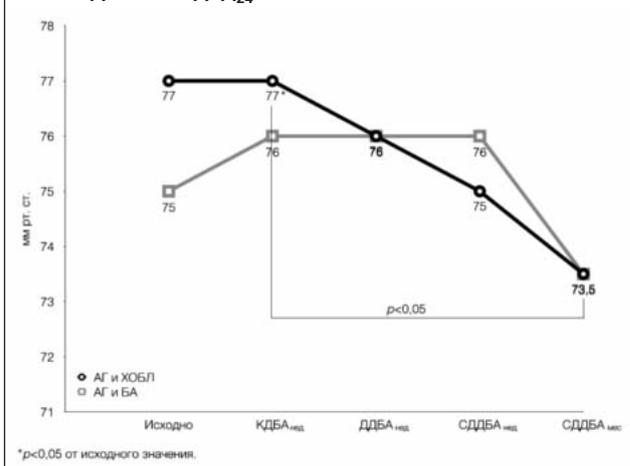


Рис. 2. Динамика ДАД₂₄.



При оценке динамики АД по данным СМАД у пациентов с АГ и БА выявлены: повышение САД₂₄ на 2,5% (с 122 до 127 мм рт. ст.; $p < 0,05$) на фоне лечения СДДБА; увеличение САД_{ночь} на 6,1% (с 114 до 121 мм рт. ст.; $p < 0,05$) и на 5,3% (с 114 до 120 мм рт. ст.; $p < 0,05$) при использовании КДБА и СДДБА в течение недели соответственно.

При терапии β -АМ в течение 3 мес наблюдалась тенденция к снижению ДАД₂₄, ДАД_{день} и ДАД_{ночь} (2; 4,3; 1,4% соответственно; $p > 0,05$). Динамика ДАД₂₄ у лиц с АГ и БОЗ представлена на рис. 2.

Таким образом, применение β -АМ в течение 3 мес приводит к разнонаправленной динамике со стороны САД в группе лиц с АГ и ХОБЛ, а также АГ и БА.

Анализ результатов ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) не выявил достоверной динамики ЧСС, наджелудочковой и желудочковой эктопической активности в обеих группах.

Для оценки безопасности применения β -АМ разной длительности действия лицам с сочетанной кардиореспираторной патологией на каждом визите проводился контроль уровня калия венозной крови. В табл. 2 представлена динамика уровня калия у пациентов с бронхообструктивной патологией.

За весь период наблюдения в группе АГ и ХОБЛ на фоне терапии β -АМ разной длительности действия уменьшения уровня калия ниже 3,5 ммоль/л, т.е. явления гипокалиемии, не наблюдалось. В группе АГ и БА были обнаружены случаи снижения уровня калия ниже 3,5 ммоль/л: при использовании КДБА в течение недели у 4,76% больных, СДДБА как в течение недели, так и в течение месяца у 4,76% пациентов.

В целом по группе АГ и ХОБЛ было выявлено достоверное снижение уровня калия при сравнении исходных по-

Таблица 2. Динамика уровня калия в группе АГ и ХОБЛ, а также АГ и БА

	Исходно	КДБА 1 нед	КДБА 1 мес	ДДБА 1 нед	ДДБА 1 мес	СДДБА 1 нед	СДДБА 1 мес
АГ и ХОБЛ	4,5 (4,3; 4,8)	4,2 (4; 4,4)*	4,20 (4,1; 4,4)*	4,4 (4,2; 4,7)	4,1 (3,9; 4,8)	4,2 (4,1; 4,4)*	4,5 (4,4; 4,6)
АГ и БА	4,4 (4,1; 4,8)	4,1 (3,8; 4,3)*	4,05 (3,8; 4,4)*	4,10 (3,9; 4,6)	4,3 (4,1; 4,6)	4,05 (3,9; 4,4)*	4,15 (3,7; 4,6)*

Примечание. Значения представлены в виде медианы 25 и 75%; *статистически достоверные отличия показателей от исходных данных ($p < 0,05$).

казателей с показателями на терапии КДБА, СДДБА в течение недели (на 6,67 и 7,78% соответственно), а также после месяца приема КДБА, ДДБА (на 7,78%; $p < 0,05$; и на 8,89%; $p > 0,05$ соответственно). Необходимо отметить, что на фоне терапии СДДБА в течение месяца уровень калия был сопоставим с исходным значением.

Сравнение динамики уровня калия в зависимости от длительности действия препарата показало, что калий ниже при применении КДБА в течение недели, чем при использовании как ДДБА в течение недели (4,2 ммоль/л vs 4,4 ммоль/л; $p < 0,05$), а также при применении СДДБА в течение месяца (4,2 ммоль/л vs 4,5 ммоль/л; $p < 0,05$). Уровень калия также ниже при использовании КДБА в течение месяца, чем при применении СДДБА в течение месяца (4,15 ммоль/л vs 4,5 ммоль/л; $p < 0,05$).

В группе АГ и БА при сравнении исходных показателей с показателями на терапии КДБА, СДДБА как в течение недели, так и в течение месяца отмечалось снижение уровня калия. Причем необходимо отметить, что использование КДБА в течение месяца приводило к более выраженному уменьшению уровня калия (на 7,95%; $p < 0,05$), чем при применении в течение недели (на 6,82%; $p < 0,05$). Использование СДДБА в течение недели приводило к более значительному снижению калия, чем при месяце применения (на 7,95%; $p < 0,05$; 5,68%; $p < 0,05$ соответственно). При сравнении уровня калия на терапии КДБА с калием на лечении ДДБА или СДДБА достоверных отличий не получено. При применении ДДБА в течение месяца уровень калия выше, чем на терапии СДДБА в течение недели ($p < 0,05$). Динамика уровня калия в группе АГ и ХОБЛ, а также АГ и БА представлена на рис. 3.

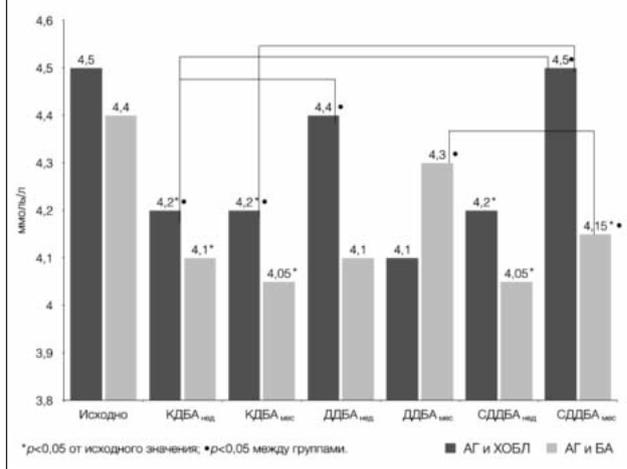
Обсуждение

Большая часть исследований, которые были посвящены β -АМ, изучали эффективность данной группы препаратов, оценивали внепочечные эффекты, в том числе НЯ со стороны ССС у пациентов с БОЗ. В нашем исследовании проведена оценка безопасности применения β -АМ разной длительности действия при последовательном назначении у лиц с АГ в сочетании с ХОБЛ или БА. Результаты проведенного исследования показали, что применение β -АМ различной длительности действия не сопровождалось достоверным изменением значений клинических САД (САД_{сут}), ДАД (ДАД_{сут}) и ЧСС (ЧСС_{сут}), что согласуется с данными литературы [10]. Так, в работе, изучающей влияние 12 мг формотерола в течение 2 нед на параметры АД у 10 пациентов с БА, было показано отсутствие статистически значимого изменения уровня как САД, так и ДАД [11].

Анализ данных СМАД у лиц с АГ в сочетании с ХОБЛ или БА в нашем исследовании показал разную реакцию со стороны АД на проводимую терапию β -АМ. В группе АГ и ХОБЛ было отмечено снижение уровня САД₂₄ и ДАД₂₄ к 3-му месяцу терапии β -АМ. Причем необходимо отметить, что последний из 3 мес пациенты получали препарат сверхдлительного действия. В группе АГ и БА применение КДБА и СДДБА в течение недели сопровождалось достоверным увеличением САД₂₄ и САД_{почв}. В настоящее время исследований, оценивающих динамику АД по данным СМАД у пациентов с АГ и БОЗ при последовательном назначении β -АМ разной длительности действия, не проводилось.

Оценка безопасности применения β -АМ в нашем исследовании проводилась также по динамике уровня калия в периферической крови. В группе АГ и ХОБЛ явления ги-

Рис. 3. Динамика уровня калия у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией.



покалиемии – снижение калия ниже 3,5 ммоль/л – не определялось. Однако было обнаружено достоверное уменьшение уровня калия в пределах референсных значений при использовании КДБА и СДДБА. Полученные нами результаты сопоставимы с данными ранее проведенных работ [12]. Так, длительное использование 150 мкг/сут СДДБА пациентами с ХОБЛ не приводило к достоверному снижению уровня калия менее 3,5 ммоль/л.

В группе АГ и БА у 3 больных в нашем исследовании наблюдалась гипокалиемия на фоне терапии СДДБА. Полученные данные совпадают с результатами многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, оценивающего безопасность индакатерола у 156 пациентов с БА [13]. В данной работе было отмечено уменьшение уровня калия ниже нормальных значений (3,5 ммоль/л) при приеме индакатерола 400 мг в 1-й день у 1 пациента (3,3 ммоль/л), на 14-й день использования также у 1 пациента (3,3 ммоль/л), на 28-й – у 2 пациентов (3,3 ммоль/л). Однако в целом по группе статистически значимого снижения уровня калия не было. Уменьшение уровня калия на фоне применения β -АМ разной длительности действия в нашем исследовании не повлияло на клиническое состояние пациентов, не вызвало достоверного изменения параметров ЭКГ, а также не сопровождалось возникновением тахикардии, потенциально опасных НРС, увеличением частоты возникновения желудочковых и наджелудочковых аритмий по данным проведенного ХМ ЭКГ. Клиническая значимость снижения уровня калия в нашей работе неоднозначна. Это связано с тем, что, с одной стороны, изменение уровня калия происходило в пределах нормальных значений (в группе АГ и ХОБЛ) и не сопровождалось каким-либо субъективным ухудшением самочувствия или изменениями по данным ЭКГ и ХМ ЭКГ; с другой – по данным литературы, склонность к гипокалиемии при использовании β -АМ может усугубляться при лечении сопутствующей патологии другими препаратами, включающими диуретики, ИГКС и т.д. В нашем исследовании достоверных отличий между группами по принимаемой мочегонной терапии не было. Все пациенты с АГ и БА находились на терапии ИГКС и 4 больных из группы АГ и ХОБЛ также получали лечение ИГКС. В течение исследования терапия больным не изменялась.

По результатам нашего исследования была обнаружена разнонаправленная динамика уровня АД; достоверной динамики ЧСС, эктопической активности, параметров ЭКГ не определялось. Применение β -АМ сопровождалось снижением уровня калия в крови. В работах, посвященных β -АМ, в том числе оценивающих НЯ со стороны ССС при их применении, описывают несколько механизмов, которые могут способствовать увеличению риска ССО. Данные механизмы основываются на взаимодействии β -АМ с β -АР. Препараты короткого, длительного и сверхдлительного действия различаются своей фармакологической структурой и, соответственно, фармакологическими характеристиками, в том числе селективностью и внутренней активностью. Одним из возможных механизмов развития НЯ со стороны ССС является отсутствие абсолютной селективности β -АМ и неравномерное распределение и соотношение β -АР в органах и тканях. Так, например, в правом предсердии расположено 50% β_1 -АР и 50% β_2 -АР, в легких – 27% β_1 -АР и 73% β_2 -АР [14]. В связи с этим применение селективных β -АМ, может стимулировать не только β_2 -АР, но и β_1 -АР, тем самым способствуя увеличению ЧСС, и, соответственно, повышать риск развития ССО. Другим механизмом, способствующим развитию НЯ со стороны ССС, может быть потеря чувствительности к препарату – десенситизация. Причина ее развития также находится на уровне β -АР, когда при многократном приеме β -АМ происходит стойкое снижение функциональной активности рецепторов преимущественно за счет уменьшения их количества/плотности на мембране клетки. Развитие десенситизации приводит к снижению эффективности действия препарата и, соответственно, необходимости увеличения его дозировки для достижения клинического эффекта. Увеличение дозы препарата приводит к повышению его концентрации в крови. Не связанный с β_2 -АР препарат может также взаимодействовать с β_1 -АР, тем самым способствуя формированию НЯ в виде повышения ЧСС, снижения калия. Причиной повышения ЧСС и снижения ДАД может также стать пря-

мая стимуляция β_2 -АР, которая способствует развитию вазодилатации, снижению периферического сопротивления и, соответственно, возникновению рефлекторной тахикардии [15]. Способность вызывать десенситизацию в той или иной степени присуща всем β -АМ.

Понимание клиницистом механизмов развития НЯ со стороны ССС при использовании β -АМ будет способствовать подбору наиболее безопасной схемы лечения БОЗ у пациента с ССЗ и контролю проводимой терапии не только со стороны БОЗ, но и со стороны динамики параметров ССЗ и уровня калия. В случае возникновения НЯ при использовании бронхолитической терапии клиницистом будет проведена своевременная коррекция бронхолитической терапии, в том числе уменьшение дозировок за счет применения комбинированной терапии.

Таким образом, полученные нами данные показывают, что назначение β -АМ разной длительности действия в течение месяца у пациентов с АГ и БОЗ в целом безопасно и сопровождается разнонаправленной динамикой АД у пациентов с АГ и ХОБЛ и лиц с АГ и БА. Применение β -АМ разной длительности действия в течение 1 мес не приводит к выраженному снижению уровня калия у пациентов с АГ и ХОБЛ и сопровождается случаями гипокалиемии в группе АГ и БА. Однако необходимо отметить, что наше исследование имело небольшую выборку и продолжительность, а также все пациенты находились в стабильном состоянии и регулярно принимали как кардиологическую, так и бронхолитическую терапию. По данным ретроспективных исследований, применение β -АМ пациентами как с кардиологической патологией, так и с БОЗ приводило к увеличению риска ССО [16, 17]. Таким образом, нельзя исключить, что более длительный прием β -АМ, вероятно, может способствовать более выраженному снижению уровня калия в крови у пациентов с АГ и ХОБЛ либо увеличению количества случаев развития гипокалиемии у лиц с АГ и БА, а также изменению параметров ССС, что требует проведения дальнейших более длительных исследований.

Литература/References

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Клиницист*. 2011; 2: 20–30. / Karoli N.A., Rebrov A.P. Arterial'naya gipertenziya u patientsov s bronkhi-al'noi astmoi i khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Klinitsist*. 2011; 2: 20–30. [in Russian]
- Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А., Ратова Л.Г. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества). *Системные гипертензии*. 2013; 1: 5–34. / Chazova I.E., Chuchalin A.G., Zykov K.A., Ratova L.G. The diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive inflammatory pulmonary diseases (Guidelines of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the Russian Respiratory Society). *Systemic Hypertension*. 2013; 1: 5–34. [in Russian]
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Update Dec 2011.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Update Dec 2011.
- Toy E, Beaulieu N, McHale J et al. Treatment of COPD: Relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med* 2011; 105: 435–41.
- Breekveldt-Postma N, Koerselman J, Erkens J. Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. *Respir Med* 2007; 101 (7): 1398–405.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125: 2309–21.
- Au DH, Rozenn N. The Risk of Myocardial Infarction Associated with Inhaled β -Adrenoceptor Agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 827–30.
- Dahl R. Efficacy of new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Involve. Thorax* 2010; 65: 473–9.
- Centanni S, Carlucci P, Santus P et al. Non-Pulmonary Effects Induced by the Addition of Formoterol to Budesonide Therapy in Patients with Mild or Moderate Persistent Asthma. *Respiration* 2000; 67: 60–4.
- Chapman KR, Rennard SI, Dogra A et al. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting β_2 -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011; 140 (1): 68–75.
- Chuchalin AG, Tsoi AN, Richter K et al. Safety and tolerability of indacaterol in asthma: a randomized, placebo-controlled 28-day study. *Respir Med* 2007; 101: 2065–75.
- Mersham HJ. Overview of the effects of b-adrenergic receptor agonists on animal growth including mechanisms of action. *J Anim Sci* 1998; 76: 160–72.
- Teule GJ, Majid PA. Haemodynamic effects of terbutaline in chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1980; 35: 536–42.
- Au DH, Udriș EM, Curtis JR. Association between chronic heart failure and inhaled b2-adrenoceptor agonists. *Am Heart J* 2004; 148 (5): 915–20.
- Au DH, Every NR, McDonnell MB. Association Between Inhaled β -Agonists and the Risk of Unstable Angina and Myocardial Infarction. *Chest* 2002; 121: 846–51.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Долгушева Юлия Александровна – мл. науч. сотр. отд. мониторинга и планирования научных программ Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: dol.85@mail.ru

Агапова Ольга Юрьевна – науч. сотр. лаб. пульмонологии Научно-исследовательского медико-стоматологического института ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Зыков Кирилл Алексеевич – д-р мед. наук, рук. лаб. пульмонологии Научно-исследовательского медико-стоматологического института ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

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

Сочетание артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца – проблема номер один современной кардиологической практики

О.Д.Остроумова^{✉1,2}, В.А.Дудаев¹, В.М.Фомина¹

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье приведены эпидемиологические данные, свидетельствующие о высокой частоте артериальной гипертонии (АГ) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Рассмотрены основные положения современных отечественных и зарубежных рекомендаций по лечению пациентов с сочетанием АГ и ИБС. Обсуждается целевой уровень артериального давления (АД) у этих больных. Рассмотрены приоритетные группы антигипертензивных препаратов, которые имеют преимущества при сочетании данных заболеваний. Особое внимание уделено проблеме вариабельности АД (ВАД) как нового фактора риска развития коронарных осложнений при АГ. Продемонстрированы возможности фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин в снижении меж- и внутривизитной ВАД у лиц с АГ и ИБС в реальной клинической практике.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, вариабельность артериального давления, периндоприл, амлодипин, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Дудаев В.А., Фомина В.М. Сочетание артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца – проблема номер один современной кардиологической практики. Системные гипертензии. 2015; 1: 70–75.

The association of arterial hypertension and ischemic heart disease is the main problem in modern cardiology practice

O.D.Ostroumova^{✉1,2}, V.A.Dudaev¹, V.M.Fomina¹

¹A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, Delegatskaya ul., d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov the First Moscow Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya ul., d. 8, str. 2

This article deals with the epidemiological data showing higher frequency of arterial hypertension (AH) in patients with ischemic heart disease (IHD). We discussed the basic characteristics of modern domestic and foreign recommendations for treating patients with combination of AH and IHD. We showed the target of blood pressure (BP) in this category of patients. This article deals with the priority groups of antihypertensive drugs, which have the advantages in the combination usage in patients with association of these diseases. We fixed special attention to the problem of BP variability (BPV) as a new risk factor for the development of coronary complications in patients with AH. We showed the possibility of fixed combination of perindopril and amlodipine in reducing inter- and intervisit BPV in patients with AH and IHD in actual clinical practice.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, blood pressure variability, perindopril, amlodipine, fixed-dose combinations of antihypertensive agents.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Dudaev V.A., Fomina V.M. The association of arterial hypertension and ischemic heart disease is the main problem in modern cardiology practice. Systemic Hypertension. 2015; 1: 70–75.

Многократно говорилось и по-прежнему декларируется, что «главным виновником» сложившейся демографической ситуации и в мире и в России являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), чей вклад в общую структуру смертности (55,6%) превосходит все другие причины (включая военные потери, травматизм, онкологию) вместе взятые [1]. Что собой представляют эти ССЗ? В первую очередь это ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения (инфаркт миокарда – ИМ – 62%) и артериальная гипертония (АГ) с мозговым инсультом [1]. Из 100 умерших от ССЗ 62 погибают из-за ИБС и ее осложнений [1]. Однако стоит ли рассматривать ИБС и АГ раздельно? Еще А.Л.Мясниковым в 1960-х годах доказано, что оба эти заболевания имеют общие корни, общие патогенетические механизмы развития. По данным российского исследования ПРЕМЬЕР (14 городов Российской Федерации, 14 075 больных), встречаемость сочетания АГ и ИБС среди амбулаторных пациентов с ССЗ достигает 67% [2], другими словами, 2/3 больных имеют сочетание АГ и ИБС.

Тесная взаимосвязь АГ и ИБС подтверждается данными международных регистров. По данным регистра REACH

(REduction of Atherothrombosis for Continued Health), повышенное артериальное давление (АД) у лиц с ИБС встречается даже чаще, чем нарушение липидного обмена (!); рис. 1 [3].

Какой из этого следует вывод? Современная концепция снижения сердечно-сосудистой смертности должна быть нацелена на исследование главных патогенетических механизмов развития АГ и ИБС и комплексное воздействие на наиболее важные из них.

Эта позиция нашла отражение и в современных рекомендациях по лечению как АГ, так и ИБС. Так, в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (4-й пересмотр, 2010 г.) в разделе 7.5. «АГ и ИБС» сказано, что контроль АД у пациентов с ИБС имеет важное значение, поскольку риск развития коронарных событий в значительной мере зависит от величины АД [4]. β-Адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) у лиц с перенесенным ИМ снижают риск развития повторного ИМ и смерти. Благоприятный эффект может быть связан как со специфическими свойствами данных препаратов, так и

контролем за АД. У больных с хронической ИБС антигипертензивное лечение с помощью разных классов препаратов оказывает благоприятное влияние на течение заболевания [4].

С другой стороны, в Российских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2-й пересмотр, 2008 г.) в разделе 8.4. «Стенокардия при АГ» сказано, что АГ часто сопутствует стенокардии, особенно у пожилых [5]. Доказано, что АГ – это существенный и независимый фактор риска развития атеросклероза, а также сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ИМ [5]. По современным данным, более чем у 60% лиц с ИБС определяется артериальное давление (АД) более 140/90 мм рт. ст. [5]. В России в 2001 г. под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов было выполнено эпидемиологическое, фармакоэпидемиологическое, клиническое исследование АТР survey (Angina Treatment Pattern – Особенности лечения стенокардии) [6]. В нем приняли участие 167 врачей из 17 разных регионов РФ. В исследование были включены 1653 больных стабильной стенокардией. По данным этого исследования, АГ зарегистрирована у 82% пациентов со стабильной стенокардией [6].

В Новых европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.) в разделе 6.1.1.1. «Ишемическая болезнь сердца» подчеркивается, что в развитие ИБС вносят свой вклад несколько факторов риска, но уровень АД в широком и непрерывном диапазоне его значений – один из наиважнейших, причем кривая его ассоциации с ИБС становится более крутой, начиная с систолического АД (САД) около 140 мм рт. ст. [7].

Исходя из изложенного, у лиц с ИБС антигипертензивную терапию (АГТ) следует начинать при уровне АД > 140 мм рт. ст. [7]. Убедительных доказательств того, что АГТ следует начинать при высоком нормальном АД, в настоящее время не существует [7].

Каков же целевой уровень АД при сочетании АГ и ИБС? Результаты рандомизированных клинических исследований по АГТ не выявили убедительных доказательств, что целевое САД у больных АГ с клинически манифестной ИБС должно быть на уровне менее 130 мм рт. ст. Из проводимых исследований [8–12] только в одном (EUROPA – European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease – с ИАПФ периндоприлом) отмечено значимое снижение частоты сердечно-сосудистых событий [8], во втором – значимое уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий обнаружено при лечении только одним из двух антигипертензивных препаратов (АГП) [9], в трех остальных исследованиях значимого снижения частоты клинических сердечно-сосудистых конечных точек не произошло [10–12].

Более того, результаты ряда корреляционных анализов заставили подозревать существование J-образной связи между достигнутым АД и сердечно-сосудистыми конечными точками, и именно в эти анализы входил большой процент пациентов с ИБС [13–16]. Именно поэтому в настоящее время рекомендуемый уровень САД для лиц с АГ и ИБС – менее 140 мм рт. ст. [4, 7]. Рекомендация о снижении САД именно до уровня менее 140 мм рт. ст. получила косвенное подтверждение в ходе анализа результатов исследования INVEST (International Verapamil SR-Trandolapril Study) – все больные в нем имели ИБС [17]. Оно показало, что частота конечных точек находится в обратной связи со стабильным контролем САД (т.е. менее 140 мм рт. ст.) в ходе повторных посещений врача для динамического наблюдения [17].

Выбор АГП при АГ и ИБС

Все цитируемые рекомендации упоминают о трех классах АГП в данной клинической ситуации – β-АБ, ИАПФ и антагонисты кальция (АК) [4, 5, 7]. β-АБ показаны при перенесенном ИМ, особенно недавнем, стенокардии [4, 5, 7]. Применение ИАПФ у больных с ИБС целесообразно при

сочетании с АГ, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, бессимптомной дисфункцией левого желудочка или перенесенным ИМ [5]. Применение пролонгированных дигидропиридиновых АК показано при сочетании стабильной стенокардии и АГ [4, 5]. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [4] специально подчеркивается, что «использование комбинаций ИАПФ с АК, включая фиксированные, способствует оптимальной кардио-, васкулопротекции и оказывает антиангинальное (антиишемическое) действие». В этой связи хотелось бы напомнить, что в РФ зарегистрирована фиксированная комбинация периндоприла аргинина с амлодипином (Престанс, Лаборатории Сервье, Франция), уникальность которой заключается в том, что она имеет в показаниях как лечение АГ, так и терапию ИБС.

Говоря о применении ИАПФ для лечения лиц с АГ и ИБС, следует напомнить, что масштабные, контролируемые исследования с этими препаратами дали неоднозначные результаты. В исследованиях HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial) и EUROPA, в которых использовали рамиприл и периндоприл соответственно, было доказано положительное влияние этих препаратов на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений [8, 18]. Так, например, согласно результатам исследования EUROPA [8], у пациентов, принимавших периндоприл в течение 4,2 года, в сравнении с группой плацебо суммарный риск смерти от всех причин, нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, остановки сердца с успешной реанимацией был снижен на 20%. Количество фатальных и нефатальных ИМ достоверно сократилось на 24%. Значительно (на 39%) снизилась необходимость госпитализации больных в связи с развитием сердечной недостаточности.

В то же время в исследованиях QUIET (Quinapril Ischemic Event Trial) и PEACE (Prevention Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Trial), в которых применяли квинаприл и трандолаприл соответственно, четко го влияния данных препаратов на течение ИБС доказать не удалось [19, 20]. По всей вероятности, профилактическое действие при хронической ИБС способны оказывать не все ИАПФ, т.е. это свойство не является класс-эффектом [5].

Чем же объяснить успех периндоприла и рамиприла? Ведь даже высокая тропность к тканевой АПФ не может обеспечить 100% успеха, поскольку квинаприл, также обладающий такой особенностью, не имеет доказанного антиишемического эффекта, о чем уже говорилось.

В последние годы внимание исследователей привлечено к проблеме вариабельности АД (ВАД). Это обусловлено тем, что результаты ряда исследований прежде всего ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure-Lowering Arm), продемонстрировали, что у лиц с АГ ВАД – сильный предиктор как коронарных событий, так и инсульта независимо от среднего АД [21, 22].

В ASCOT режим лечения с применением амлодипина и периндоприла привел к выраженному снижению АД (среднее плечевое АД снизилось по сравнению с исходным уровнем на 27,5/17,7 мм рт. ст.). Это снижение было достоверно больше, чем в группе β-АБ и диуретика: среднее различие по САД составило 2,7 мм рт. ст., а по диастолическому АД (ДАД) – 1,9 мм рт. ст. Для такого различия по плечевому САД вычисленная польза в отношении снижения риска коронарных событий находится в интервале от 4 до 8%, а для инсульта – от 11 до 14%. Однако в исследовании ASCOT режим с применением амлодипина и периндоприла снизил риск коронарных событий на 14%, инсульта – на 23% по сравнению с другим активным лечением [23]. Предположили, что существуют еще какие-то механизмы благоприятного воздействия комбинации периндоприла и амлодипина на сердечно-сосудистый риск, одним из них и становится благоприятное воздействие данной комбинации на ВАД.

Рис. 1. Регистр REACH: АГ – самый частый фактор риска у больных с ИБС.

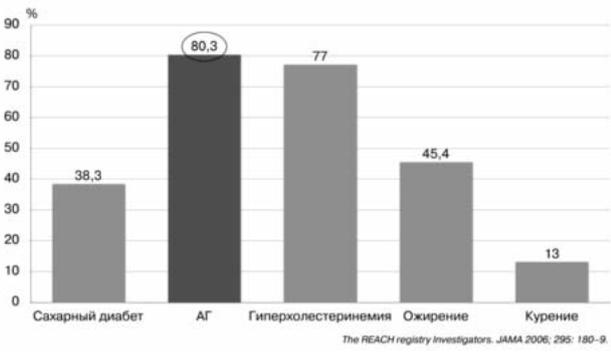


Рис. 2. Общая группа пациентов с АГ и ИБС.

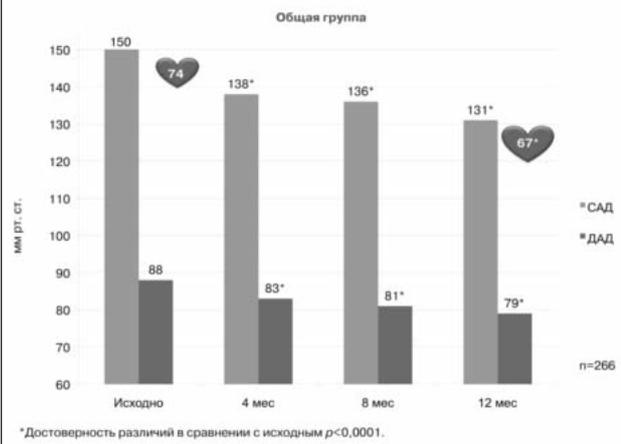
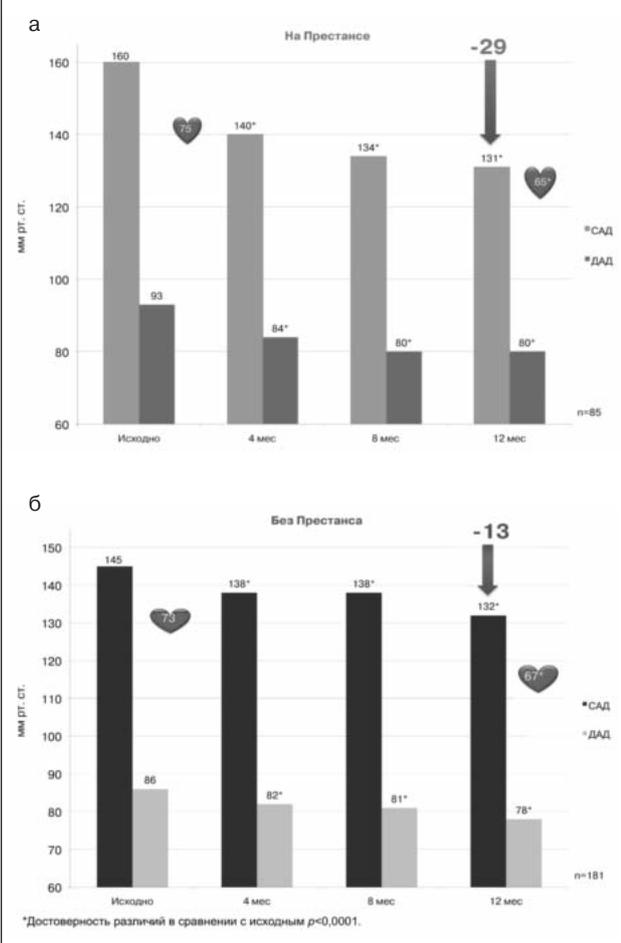


Рис. 3. Динамика АД у пациентов с АГ и ИБС.



ВАД – колебания АД, превышающие физиологическую норму [24]. Различают несколько видов ВАД [24].

I. Краткосрочная ВАД – изменения АД в течение короткого промежутка времени (минуты, часы).

1. ВАД в рамках визита (within-visit variability) – колебания АД на плечевой артерии при сравнении трех последовательных измерений в ходе одного визита к врачу.

2. Суточная ВАД – колебания АД в течение суток (отдельно в дневные и ночные часы, или, правильнее, в периоды сна и бодрствования) по данным суточного мониторинга АД, превышающие суточные физиологические колебания АД.

II. Среднесрочная ВАД, например ВАД в разные дни (day-to-day) и др.

III. Долгосрочная ВАД – изменчивость АД в течение длительных промежутков времени (недели, месяцы), например ВАД «от визита к визиту» или между визитами (visit-to-visit variability).

В исследовании ASCOT у лиц с АГ проанализировано влияние на риск ИМ и инсульта трех видов ВАД – ВАД в рамках визита, суточная ВАД и ВАД между визитами, и впервые предпринята попытка сравнить их прогностическую значимость между собой [21]. Выявлено, что **вариабельность САД между визитами** была сильным достоверным независимым предиктором развития ИМ и инсульта (ишемического и геморрагического, ишемического – в большей степени), независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов. **Долгосрочная вариабельность** (вариабельность между визитами) **ДАД** имела меньшее (хотя и достоверное) прогностическое значение, чем вариабельность САД [21].

В 2011 г. опубликованы результаты популяционного исследования NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), которое охватывает данные длительного наблюдения (в среднем 14 лет) 956 человек как с АГ, так и с нормальным АД в возрасте старше 20 лет: повышенная вариабельность САД между визитами ассоциировалась с повышенной общей смертностью [9]. Риск смерти от любой причины был на 50% выше у лиц, у которых стандартное отклонение (SD) среднего САД для трех визитов составило более 8,3 мм рт. ст. по сравнению с лицами, у которых SD составило более 4,8 мм рт. ст. [25]. Именно цифры менее 4,8 мм рт. ст. для вариабельности САД между визитами являются сейчас неким ориентиром, условно – нормой, хотя, безусловно, для определения нормальных значений ВАД нужны дополнительные специальные исследования.

Вариабельность САД в рамках визита – также достоверный, хотя и слабый предиктор развития ИМ и инсульта, что было впервые обнаружено в исследовании ASCOT [3]. Значимость ВАД в рамках одного визита (краткосрочная ВАД) уступает прогностической ценности ВАД между визитами (долгосрочной ВАД) [21]. Прогностическая значимость краткосрочной вариабельности, так же как и долгосрочной, выше у больных с более низкими достигнутыми на фоне лечения значениями САД, а также у более молодых пациентов (возраст 57 лет и моложе) [21].

Исследование ASCOT подтвердило важное значение и **вариабельности САД по СМАД** как предиктора коронарных и цереброваскулярных событий при АГ, хотя прогностическая значимость вариабельности САД в течение суток оказалась меньше, чем долгосрочной вариабельности САД [21].

В настоящее время имеются данные, что разные режимы АГТ неодинаково влияют на ВАД [22, 26, 27]. Так, в исследовании ASCOT значения параметров, характеризующих вариабельность САД и ДАД между визитами, были достоверно ($p < 0,0001$) меньше в группе амлодипин ± периндоприл, чем в группе атенолол ± тиазидный диуретик [22]. В исследовании ASCOT также установлено, что комбина-

ция амлодипин/периндоприл достоверно снизила вариабельность САД внутри визита, а комбинация ателол/тиазидный диуретик не воздействовала на этот вид вариабельности САД [22, 23].

Тем не менее имеющиеся на сегодняшний день данные по поводу прогностического значения и возможностей снижения ВАД в основном поступают из ретроспективных анализов клинических исследований, которые часто имеют очень жесткие критерии исключения и таким образом неадекватно представляют популяции пациентов с АГ с точки зрения возраста, сопутствующих заболеваний и терапии и, следовательно, не отражают условия повседневной практики. Пациенты, которые обычно наблюдаются в крупных центрах, участвующих в клинических исследованиях, могут не быть похожими на амбулаторных больных из общей популяции. Таким образом, выводы наблюдений, сделанных в рандомизированных клинических исследованиях, в некоторой степени ограничены. Кроме того, на сегодняшний день практически отсутствуют данные по распространенности высокой ВАД в популяции лиц с АГ.

Именно поэтому в настоящее время проводится регистр ВАД. Это международный, проспективный, наблюдательный регистр амбулаторных пациентов с АГ с периодом наблюдения 1 год. В России исследование проводилось под эгидой Российского медицинского общества по артериальной гипертонии. Всего в регистр 110 ведущими специалистами в области АГ из 38 городов РФ включены 1066 пациентов.

Всего в регистр были включены 267 больных с сочетанием АГ и ИБС (26,7%), из них 85 получали фиксированную комбинацию периндоприла аргинина с амлодипином – Престанс. В целом у лиц с АГ и ИБС отмечено достоверное ($p < 0,0001$) снижение САД и ДАД уже к 4-му месяцу (исходно $150 \pm 16,4 / 88 \pm 9,9$ мм рт. ст.; 2-й визит – $138 \pm 12,7 / 83 \pm 7,6$ мм рт. ст.) и далее, 12 мес, – $131 \pm 8,5 / 79 \pm 6,1$ мм рт. ст. (рис. 2).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) также достоверно снизилась с $74 \pm 9,9$ до $67 \pm 6,3$ уд/мин. В обеих подгруппах пациентов (которым был назначен Престанс и больным, получавшим другую терапию) обнаружены такие же закономерности: в обеих подгруппах САД и ДАД достоверно ($p < 0,01$) снизились уже ко 2-му визиту и далее, включая заключительный визит (рис. 3).

Однако снижение АД на 2-м визите составило в подгруппе Престанса $-20 \pm 3,9 / -9 \pm 1,8$ мм рт. ст., тогда как в группе другой АГТ – $-7 \pm 1,1 / -4 \pm 0,9$ мм рт. ст. Данные различия были статистически достоверны ($p < 0,01$). Различия в силе антигипертензивного эффекта сохранились и на заключительном визите. Так, в подгруппе Престанса для САД они составили $-29 \pm 7,9$ мм рт. ст. (по сравнению с исходными значениями САД), а в другой подгруппе – лишь $-13 \pm 4,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание тот факт, что исходные цифры АД в подгруппе Престанса были достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в подгруппе без Престанса ($160 \pm 9,9$ и $145 \pm 16,7$ мм рт. ст. соответственно).

Анализ влияния АГТ в условиях реальной практики на межвизитную ВАД у лиц с АГ и ИБС продемонстрировал ее достоверное ($p < 0,0001$) снижение (как SD САД, так и SD ДАД) к 8-му и далее 12-му месяцу наблюдения (рис. 4).

Однако даже в конце периода наблюдения (12 мес) значения SD САД не достигли рекомендуемого уровня менее 4,8 мм рт. ст. (они составили $6,2 \pm 4,9$ мм рт. ст.); см. рис. 4. При анализе подгрупп, получавших и не получавших Престанс, также обнаружено достоверное снижение межвизитной вариабельности (SD) САД и ДАД и на 8-м, и на 12-м месяце лечения (рис. 5). Однако снижение SD САД на фоне Престанса было достоверно ($p < 0,0001$) более выраженным ($-11,1 \pm 2,6$ мм рт. ст. по сравнению с $-1,8 \pm 0,7$ мм рт. ст. в другой подгруппе), кроме того, только в подгруппе больных, получавших Престанс, к концу периода наблюдения значение SD САД было меньше реко-

мендуемого уровня (менее 4,8 мм рт. ст.) и составило $3,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. (см. рис. 5). Достоверное ($p < 0,01$) снижение ЧСС зафиксировано в общей группе пациентов с АГ и ИБС, а также в обеих подгруппах (см. рис. 4, 5).

Следовательно, полученные результаты российской части регистра ВАД свидетельствуют о том, что у лиц с АГ и ИБС АГТ снижает межвизитную вариабельность САД и ДАД в условиях реальной клинической практики. Фиксированная комбинация Престанс обладает выраженным антигипертензивным эффектом, а ее влияние на вариабельность САД превосходит таковое для другой АГТ.

Кроме того, с целью оценки антигипертензивной эффективности безопасности Престанса и его влияния на вариабельность клинического АД (внутри- и межвизитную) у больных АГ в реальной клинической практике была организована и проведена программа КОНСТАНТА [28]. Данная программа была организована как открытое наблюдательное несравнительное исследование. В программе приняли участие 830 врачей амбулаторного звена из 113 городов и населенных пунктов России и 2617 пациентов. В исследование включали пациентов с гипертонической болезнью в возрасте 18 лет и старше без противопоказаний к назначению Престанса. Для включения в исследование средний уровень АД по данным трех измерений в положении больного сидя должен был составлять для САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или для ДАД ≥ 90 мм рт. ст. у нелеченых пациентов;

САД ≥ 150 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 95 мм рт. ст. для лиц, получающих монотерапию; САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. для больных, получающих комбинированную терапию. В исследование входили преимущественно лица, получавшие ИАПФ или БРА в виде монотерапии или в составе свободных или фиксированных комбинаций с АК, диуретиками, β -АБ, в том числе 2 и 3-компонентные комбинации [28]. Престанс назначали в соответствии с инструкцией по применению препарата. Дозу препарата определял врач в зависимости от уровня АД и количества принимаемых препаратов. Срок наблюдения составил 3 мес.

Всего в программу были включены 2617 больных АГ, из них 40,3% имели сочетание АГ и ИБС (1058 человек) [28]. Частота достижения целевого АД при АГ и ИБС – 79%. На фоне лечения Престансом авторы обнаружили достоверное снижение внутривизитной вариабельности как САД (с $3,57 \pm 2,56$ до $2,31 \pm 1,82$ мм рт. ст.), так и ДАД (с $1,64 \pm 1,45$ мм рт. ст.) [28].

Таким образом, фиксированная комбинация Престанс снижает как меж-, так и внутривизитную ВАД.

Заключение

Согласно современным рекомендациям для лечения лиц с АГ и ИБС препаратами выбора становятся β -АБ, длительно действующие дигидропиридиновые АК (амлодипин и др.) и некоторые ИАПФ (например, периндоприл; класс-эффект отсутствует). При этом, как и в других клинических ситуациях, предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям АГП. В настоящее время имеется огромный опыт использования фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин (Престанс) в условиях реальной российской клинической практики. Установлено, что Престанс обеспечивает быстрый и выраженный антигипертензивный эффект у лиц с АГ и ИБС, высокий процент достижения целевого АД, в том числе у пациентов, не достигнувших целевого АД на любой предшествующей терапии, включая комбинированную АГТ. Дополнительным преимуществом Престанса является его способность снижать ВАД как меж-, так и внутривизитную у лиц с АГ и ИБС. Широкое использование данного препарата в клинической практике будет способствовать улучшению контроля АД, снижению риска развития осложнений и, следовательно, решению задачи по снижению сердечно-сосудистой смертности.

Рис. 4. Общая группа пациентов с АГ и ИБС.

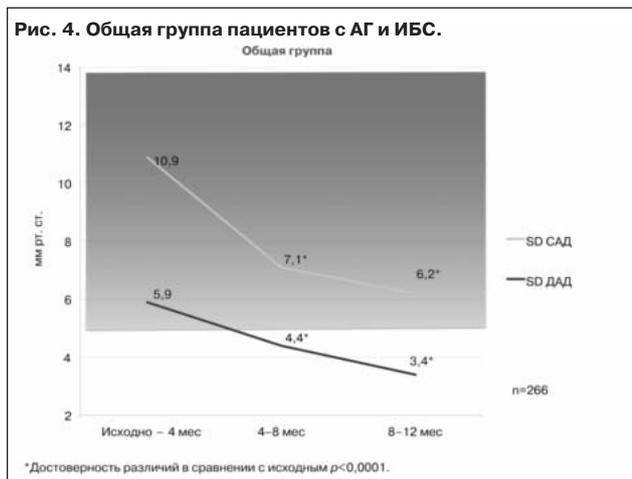
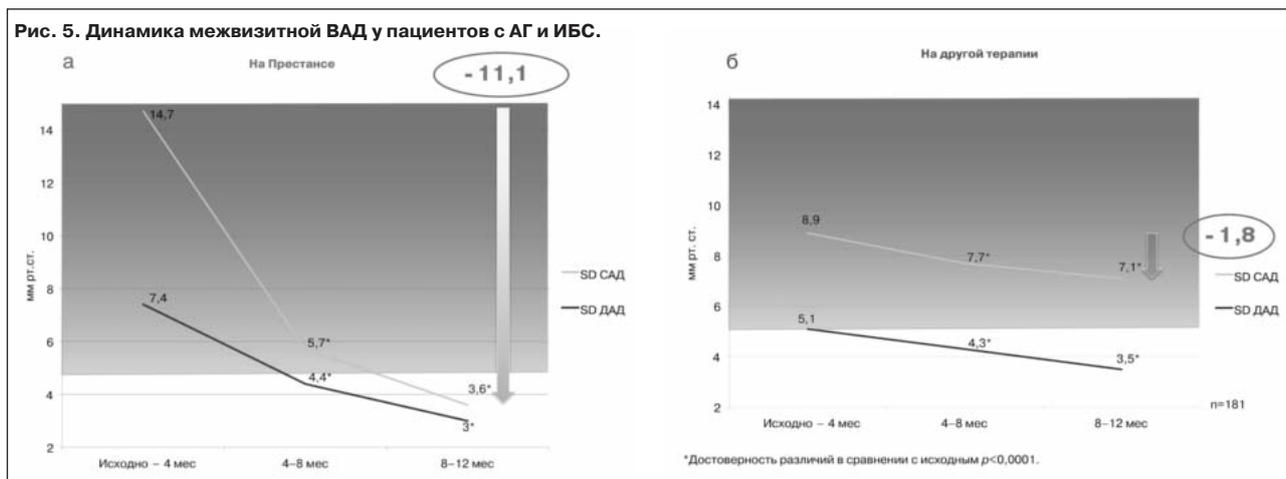


Рис. 5. Динамика межвизитной ВАД у пациентов с АГ и ИБС.



Литература/References

- Shkolnikov V, McKee M, Leon DA. Changes in life expectancy in Russia in the mid-1990s. *Lancet* 2001; 357: 917–21.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 2: 73–7. / Shal'nova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Factory, vliiaushchie na smertnost' ot serdchnososudytykh zabolevanii v rossiiskoi populatsii. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2006; 2: 73–7. [in Russian]
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM et al. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180–9.

4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Systemic Hypertension. 2010; 3: 5–26. [in Russian]
5. Диагностика и лечение стабильной стенокардии (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6; Прил. 4): 3–40. / Diagnostika i lechenie stabil'noi stenokardii (vtoroi peresmotr). Kardiovaskuliarnaia terapii i profilaktika. 2008; 7 (6; Pril. 4): 3–40. [in Russian]
6. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP – Angina Treatment Pattern). Кардиология. 2003; 5: 9–15. / Oganov R.G., Lepakhin V.K., Fitilev S.B. i dr. Osobennosti diagnostiki i terapii stabil'noi stenokardii v Rossiiskoi Federatsii (mezhdunarodnoe issledovanie ATP – Angina Treatment Pattern). Kardiologiya. 2003; 5: 9–15. [in Russian]
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 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: 1281–357.
8. The European Trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–8.
9. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217–25.
10. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000; 102: 1503–10.
11. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 849–57.
12. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058–68.
13. Messerli FH, Mancia G, Conti CR et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med 2006; 144: 884–93.
14. Sleight P, Redon J, Verdecchia P et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. J Hypertens 2009; 27: 1360–9.
15. Bangalore S, Messerli FH, Wun C et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. J Am Coll Cardiol 2009; 53: A217.
16. Bangalore S, Qin J, Sloan S et al. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. Circulation 2010; 122: 2142–51.
17. Mancia G, Messerli F, Bakris G et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. Hypertension 2007; 50: 299–305.
18. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342 (3): 145–53.
19. Pitt B, O'Neill B, Feldman R et al. QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET) evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. Am J Cardiol 2001; 87: 1058–63.
20. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058–68.
21. 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.
22. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurol 2010; 9: 469–80.
23. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
24. Oparil S. New challenges in blood pressure goal sandassessment. Nat Rev Cardiol 2011; 8: 74–5.
25. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. Hypertension 2011; 57: 160–6.
26. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010; 375: 906–15.
27. Rothwell PM, Webb AJS. Effect of Dose and Combination of Antihypertensives on Interindividual Blood Pressure Variability: A Systematic Review. Stroke 2011, 42: 2860–5.
28. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. от имени врачей – участников программы КОНСТАНТА. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология. 2013; 6: 25–34. / Kobalava Zh.D., Kotovskaja Ju.V., Luk'ianova E.A. ot imeni vrachei – uchastnikov programmy KONSTANTA. Kombinirovannaja terapiia arterial'noi gipertonii s ispol'zovaniem fiksirovannoi kombinatsii perindopriila arginina/amlodipina v real'noi klinicheskoi praktike: organizatsiia i osnovnye rezul'taty programmy KONSTANTA. Kardiologiya. 2013; 6: 25–34. [in Russian]

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. клинической фармакологии и профболезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Дудаев Виктор Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

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

Центральные и гуморальные механизмы формирования артериальной гипертензии у женщин

В.И.Подзолков¹, А.Е.Брагина^{✉1}, Ю.Н.Родионова¹, Ю.А.Колода²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

В статье обсуждаются разные механизмы развития артериальной гипертензии (АГ) у женщин в постменопаузе. Проанализированы литературные данные о влиянии половых гормонов, в том числе дефицита эстрогенов и прогестерона, избытка андрогенов на уровень артериального давления и метаболические параметры. Особое внимание уделено участию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе АГ у женщин в перименопаузальном периоде. Отдельные разделы посвящены роли дисфункции вегетативной нервной системы и нарушений обмена биогенных аминов в формировании вегетативно-сосудистого симптомокомплекса в рамках климактерического синдрома, а также вкладу таких гуморальных сдвигов, характерных для центрального ожирения, как гиперинсулинемия и гиперлептинемия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, менопауза, ожирение, патогенез.

✉anna.bragina@mail.ru

Для цитирования: Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Колода Ю.А. Центральные и гуморальные механизмы формирования артериальной гипертензии у женщин. Системные гипертензии. 2015; 1: 76–82.

Central and humoral mechanisms for arterial hypertension in women

V.I.Podzolkov¹, A.E.Bragina^{✉1}, J.N.Rodionova¹, J.A.Koloda²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya d. 8, str. 1;

²Russian Medical Academy of Post-diplom a Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaya, d. 2/1

The article discusses various mechanisms of arterial hypertension (AH) development in postmenopausal women. It includes literature data on the sexual hormones, namely estrogen and progesterone deficit and androgen overproduction, influence on the blood pressure level and metabolic disorder. Special focus is on the role of renin-angiotensin-aldosterone system in AH pathogenesis. Separate paragraph is focused on the role autonomous nervous system dysfunction and disorders of biogenic amines metabolism in the vascular and autonomic disorders in climacteric syndrome, as well as the contribution of the humoral shifts typical for central obesity, such as hyperinsulinemia, and hyperleptinemia.

Key words: arterial hypertension, menopause, obesity, pathogenesis.

✉anna.bragina@mail.ru

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Rodionova J.N., Koloda J.A. Central and humoral mechanisms for arterial hypertension in women. Systemic Hypertension. 2015; 1: 76–82.

До 40 лет распространенность артериальной гипертензии (АГ) преобладает среди мужчин, в то время как у лиц более старших возрастных групп отмечается существенное увеличение заболеваемости АГ среди женщин [1–4]. Так, в возрасте от 40 до 49 лет распространенность АГ у женщин составляет 34,7%, в 2 раза превышая показатели у молодых женщин, а в 50–59 лет – 57%, что значительно выше, чем в аналогичной мужской популяции. После 65 лет распространенность АГ у женщин составляет уже более 60% [5]. В России за последние десятилетия отмечается рост смертности от ишемической болезни сердца и инсульта, основным фактором риска развития которых является АГ. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) становятся основной причиной смертности мужчин и женщин [6], причем с учетом разницы в средней продолжительности жизни, составляющей примерно 6–12 лет, абсолютное число смертей от ССЗ у женщин оказывается значительно выше, чем среди мужчин [7].

Современная женщина почти 1/3 жизни проводит в постменопаузе. За последние 30 лет доля женщин в возрасте старше 60 лет возросла с 11,6 до 15,0%; на сегодняшний день 90% женщин в мире переступают рубеж менопаузы и 55% достигают возраста 75 лет [8]. Высокая распространенность ССЗ у женщин старше 50 лет свидетельствует о необходимости изучения особенностей течения АГ в перименопаузе, поскольку именно в этом возрастном периоде формируются нейрогуморальные и метаболические сдвиги, которые способствуют значительному увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений [9, 10].

Основу патогенетических особенностей формирования АГ у женщин в перименопаузе составляет изменение гормонального статуса: 1) дефицит эстрогенов; 2) дефицит прогестерона; 3) избыток кортизола; 4) избыток андрогенов; 5) дефицит дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭА-С);

6) снижение уровня соматотропного гормона (СТГ); 7) инсулинорезистентность и гиперинсулинемия; 8) гиперлептинемия; 9) активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); 10) активация симпатической нервной системы (СНС); 11) нарушение обмена биогенных аминов.

Эстрогены

Эндогенные эстрогены способствуют улучшению эластических свойств сосудистой стенки [11], системной вазодилатации за счет активации синтеза оксида азота [12], повышению активности эндотелийзависимого ответа на эндогенный ацетилхолин [13, 14], подавлению пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки [1–17] и предотвращению активации коллагена I и IV типа, связанной с трансформирующим фактором роста β (ТФР- β) [15, 18], снижению активности циркулирующего ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) за счет подавления превращения ангиотензина (АТ) I в АТ II, снижения чувствительности рецепторов АТ II [19], а также активации кальциевых каналов в клеточных мембранах ГМК [20–21]. Помимо этого, подавляя синтез тромбосана A_2 (ТхА₂), эстрогены блокируют агрегацию тромбоцитов [22], увеличивают синтез простаглицлина [23] и повышают чувствительность к инсулину [24]. Дефицит эстрогенов в постменопаузе приводит к нарушению указанных механизмов регуляции артериального давления (АД), а также снижению активности липопротеиновой липазы подкожной жировой клетчатки бедренно-ягодичной области, что может влиять на процессы перераспределения жировой ткани и способствовать формированию висцерального ожирения у женщин в постменопаузе [25]. Многочисленными исследованиями было показано, что заместительная терапия эстрогенами, начатая в ранней постменопаузе, может замедлять процессы кальцификации атеросклеротических бляшек [26].

Прогестерон

Блокируя вход ионов кальция в ГМК сосудов, прогестерон оказывает вазодилатирующий эффект [27], а являясь антагонистом альдостерона, уменьшает реабсорбцию натрия в дистальном сегменте нефрона [28–30]. В связи с этим снижение уровня прогестерона приводит к усилению реабсорбции натрия, его накоплению в стенках артерий и повышению АД. Считают, что именно задержка и перераспределение натрия в организме становятся одним из важнейших механизмов повышения АД у женщин в постменопаузе [31]. Возможно, что усиление реабсорбции натрия обусловлено и гиперинсулинемией, характерной для пациенток с андронидным типом ожирения, развивающимся в постменопаузе [32–33].

Андрогены

Результаты исследований, посвященных изучению уровня андрогенов в перименопаузе, противоречивы. В ряде экспериментальных и клинических работ показано развитие гиперандрогении в период постменопаузы [34, 35]. Так, в исследовании M.Jigoutek и соавт. выявлено повышение уровня тестостерона и андростерона у женщин в постменопаузе с постепенным снижением концентрации эстрадиола на протяжении 10 лет наблюдения [34]. Сходные результаты были получены и в экспериментальном исследовании на примере самок крыс со спонтанной гипертензией в период менопаузы. Было обнаружено повышение уровня тестостерона в 4 раза по сравнению с контрольными особями в репродуктивном периоде [35]. В противоположность этому в исследовании G.Laughlin и соавт. установлены снижение концентрации тестостерона в первые годы постменопаузы, а затем постепенное нарастание с достиганием пременопаузальных уровней к 70 годам [36]. Результаты других работ [37, 38] свидетельствуют об отсутствии влияния наступления менопаузы на уровень андрогенов. Тем не менее результаты исследования SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) свидетельствуют о том, что повышение уровня тестостерона у женщин в перименопаузе имеет существенно большее значение для развития метаболических нарушений, нежели дефицит эстрадиола [39, 40]. К неблагоприятным эффектам андрогенов относят способность стимулировать синтез АТ в почках [41, 42], что приводит к активации РААС [42, 43], увеличению синтеза эндотелина (ЭТ)-1 и стимуляции оксидативного стресса [44]. Помимо этого у женщин с синдромом поликистозных яичников методом микронефрографии было обнаружено, что уровень тестостерона – сильный независимый предиктор высокой активности СНС у женщин [45].

Источником ДГЭА-С является сетчатая зона надпочечников. С возрастом у женщин отмечается более выраженное снижение уровня ДГЭА-С, чем у мужчин сопоставимой возрастной группы [46, 47]. Показано, что снижение уровня ДГЭА-С способствует развитию инсулинорезистентности [48, 49] и является неблагоприятным фактором повышения риска развития ССЗ [50].

Кортизол

По мнению некоторых исследователей, процесс старения сопровождается нарушением механизма обратной отрицательной связи, что приводит к длительной гиперпродукции глюкокортикоидов в ответ на стресс [51]. Гиперкортизолемиа в свою очередь способствует развитию андронидного ожирения за счет влияния на центры, регулирующие аппетит, экспрессии генов, ответственных за адипогенез и трансформацию фибробластов в адипоциты [52, 53].

Соматотропный гормон

Известно, что СТГ имеет множественное влияние на жировую ткань. В частности, под действием СТГ усиливается синтез инсулиноподобного фактора роста-1 как печенью, так и адипоцитами. Процесс старения характеризуется прогрессирующим снижением продукции СТГ: после 40 лет его содержание уменьшается на 14% каждые

10 лет. К 65 годам спонтанная секреция снижается на 50–70%. Это способствует формированию висцерального ожирения, повышению уровня триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности, нарушению толерантности к глюкозе [25].

Инсулин

Обследование больных АГ показало, что наиболее тесная связь между концентрацией инсулина и уровнем АД выявляется у белых мужчин, а также женщин в постменопаузе. Было показано, что при эссенциальной АГ наблюдаются не только повышение уровня инсулина плазмы, но и снижение периферической чувствительности тканей к инсулину, причем показатели АД прямо коррелируют с показателями инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [8]. Как известно, для женщин в пери- и постменопаузе характерно нарастание массы тела с перераспределением подкожно-жировой клетчатки по висцеральному типу. Избыточная масса тела у женщин старшего возрастного периода ассоциируется с ранними первыми родами, отсутствием или малым количеством родов, выраженной прибавкой в массе тела в период беременности, коротким периодом грудного вскармливания [54]. В период менопаузы происходит снижение уровня анорексигенных факторов, таких как холецистокинин, лептин, дофамин, а содержание норадреналина, нейропептида Y и галанина, обладающих орексигенным эффектом, повышается, что вносит весомый вклад в нарастание массы тела. Причиной перераспределения жировой ткани наиболее вероятно являются перечисленные возрастные гормональные изменения: дефицит эстрогенов, снижение ДГЭА-С, секреции СТГ. Кроме того, в данный период происходит уменьшение чувствительности тканей к инсулину с развитием гиперинсулинемии [25]. В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic criteria in Europe) установлена высокая частота выявления метаболического синдрома (МС) у женщин в постменопаузе, которая составляет от 38 до 49% [55]. В ряде работ также была подтверждена связь наступления менопаузы с развитием МС. Так, в работе A.Miller и соавт. [56] было показано, что постменопауза является независимым предиктором развития МС. F.Tremollieres и соавт. установили, что андронидное ожирение, являющееся компонентом МС, обусловлено наступлением менопаузального периода [57]. Инсулинорезистентность и длительная гиперинсулинемия, которые рассматриваются в качестве патофизиологической основы МС, вызывают активацию РААС, СНС [58–60], увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) за счет увеличения реабсорбции ионов натрия и воды в дистальных канальцах нефронов. Кроме того, гиперинсулинемия сама по себе стимулирует пролиферацию сосудистых ГМК, повышает чувствительность ГМК артериол к прессорному влиянию катехоламинов и АТ II, в результате чего приводит к увеличению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) [61–64].

Лептин

Как известно, уровень одного из важнейших гормонов жировой ткани лептина у женщин выше, чем у мужчин. Это связывают с более высокой амплитудой секреции лептина жировой тканью, которая превышает мужскую в 2–3 раза, а также особенностями распределения жировых депо [65]. Лептин преимущественно секретируется в подкожной жировой клетчатке, количество которой у женщин превалирует над висцеральным. Более того, уровень лептинсвязывающего белка у женщин ниже, чем у мужчин. Также предполагают, что у женщин жировая ткань чувствительнее к инсулину, глюкокортикоидам и другим субстанциям, которые стимулируют продукцию лептина.

Известно, что синтез лептина находится под влиянием эстрогенов, при этом его уровень у женщин выше, чем у мужчин [66]. По данным V.Luikka и соавт., концентрация лептина у мужчин обратно пропорциональна уровню те-

стостерона [70]. Данные литературы свидетельствуют о противоречивости результатов исследований, посвященных изучению концентрации лептина у женщин в постменопаузе. Возникновение в этот период андрогенного ожирения [67] вследствие повышения концентрации кортизола [68] сопровождается гиперлептинемией, однако дефицит эстрогенов способствует снижению уровня данного гормона [69]. В ряде исследований [71–73] показана особая роль лептина, гормона жировой ткани, обладающего широким спектром неблагоприятных эффектов. Так, описано, что лептин индуцирует пролиферацию ЭТ и ГМК сосудов, стимулирует экспрессию ТФР- β и функциональную активность локальной РААС, а также способствует развитию почечной гиперфильтрации с последующим формированием стойкого снижения почечного кровотока, гломерулосклероза, протеинурии и хронической болезни почек и активации СНС [74–77].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Таким образом, все известные и обсуждаемые гормональные сдвиги, характерные для менопаузального периода, способствуют активации нейрогормональных механизмов формирования АГ, и в особенности РААС. Как известно, РААС является одним из основных патогенетических механизмов ремоделирования сердечно-сосудистой системы (ССС), отражающих суть кардиологического и почечного континуума [78, 79]. Большинство нежелательных эффектов АТ II реализуется через рецепторы АТ I-го типа (АТ₁-рецепторы), в то время как эффекты активации АТ₂-, АТ₃- и АТ₄-рецепторов менее изучены (рис. 1).

На клеточном уровне посредством активации АТ₁-рецепторов АТ II выступает в качестве индуктора синтеза ТФР- β , который в свою очередь стимулирует хемотаксис макрофагов и фибробластов, индуцируя воспаление и активируя миофибробласты. Последние начинают синтезировать в избыточном количестве компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [84–87], что приводит к ускорению фиброзной перестройки ССС. Структурные изменения стенок артерий, главным образом мелкого калибра и артериол, под воздействием АТ II заключаются в пролиферации ГМК и синтезе соединительнотканного матрикса. Структурная перестройка сосудистого аппарата реализуется повышением ОПСС, что впервые было показано в работах V.Folkow [88]. Повышение ОПСС приводит к снижению почечного кровотока и стимуляции секреции ренина и усугубляет патологический каскад, обусловленный активацией РААС.

Кроме этого, имеются данные о том, что АТ II способствует выработке ЭТ-1 [89], обладающего помимо мощного вазоконстрикторного действия [90, 91] свойством стимулировать окислительный стресс за счет активации оксидазы никотинамидадениндинуклеотид-фосфата и уве-

личения уровня супероксида [92]. Так, в исследовании S.Komatsumoto и соавт. показано, что уровень ЭТ-1 в плазме у женщин возрастает в период менопаузы [93]. Помимо этого, АТ II, связываясь с рецепторами интерстициальных фибробластов, индуцирует их пролиферацию и синтез ими компонентов ЭЦМ [73].

Помимо этого, АТ II принимает непосредственное участие в активации оксидативного стресса [94, 95], что в сочетании со стимуляцией выработки интерлейкина-6 и гиперпродукцией вещества мезангиального матрикса приводит к истощению депрессорной системы почек и повышению АД. АТ II представляет собой не только мощный эндогенный вазоконстриктор, но и важнейший фактор гуморальной регуляции сосудистого тонуса и структуры, реализующий через АТ₁-рецепторы стимуляцию СНС, а также синтез и секрецию альдостерона, который посредством специфических минералкортикоидных рецепторов приводит к ускоренному синтезу коллагена и ремоделированию миокарда [96].

Таким образом, активация РААС формирует каскад патологических процессов, проявляющихся повышением ОПСС, стимуляцией окислительных, профиброгенных процессов, дисфункцией эндотелия, что реализуется повышением АД, прогрессирующим поражением органов-мишеней и как следствие – нефроангиосклерозом, кардиосклерозом и периваскулярным фиброзом (рис. 2).

Результаты современных исследований, изучающих состояние РААС у женщин в перименопаузе, противоречивы. В ряде исследований выявлена зависимость активности ренина плазмы (АРП) от функционального состояния половых желез. Так, в работе G.James и соавт., в которой АРП измерялась в динамике на протяжении 9 лет, АРП у женщин была выше после менопаузы. При этом у здоровых лиц АРП была на 27% выше у мужчин по сравнению с женщинами [97]. В эксперименте у женских особей крыс линии SHR более высокая АРП регистрировалась после прекращения циклической функции яичников. При этом увеличение АД у животных сопровождалось развитием сердечно-сосудистых изменений, подобных тем, что описаны у женщин в постменопаузе [98]. В исследовании J.Reckelhoff показано, что АРП у женщин ниже, чем у мужчин, однако она повышается после наступления менопаузы [99]. В работе I.De Nuccio и соавт. доказано наличие РААС в яичниках [100], которые являются наиболее важным внепочечным источником проренина и АТ II [101]. Установлено, что у женщин в период менопаузы активность АПФ в яичниках с возрастом повышается, в то время как концентрация в плазме остается неизменной, что позволяет предположить локальную активацию синтеза АТ II в яичниках [102].

В противоположность этому имеется ряд работ [103–106], свидетельствующих о достоверно более низ-

Рис. 1. Рецептор-опосредованные эффекты АТ II [80–83].

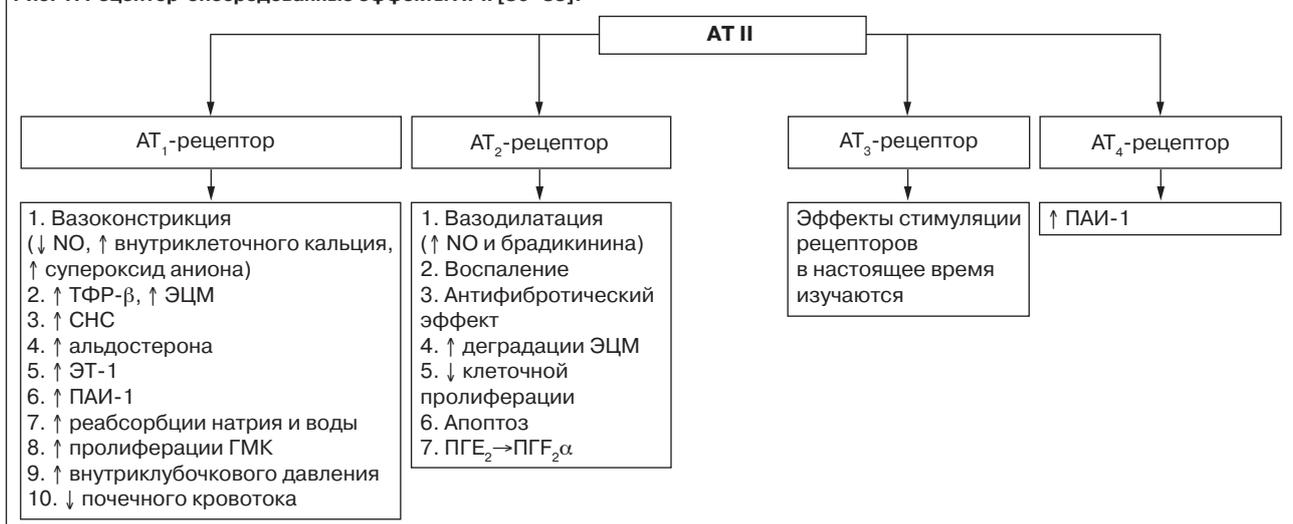
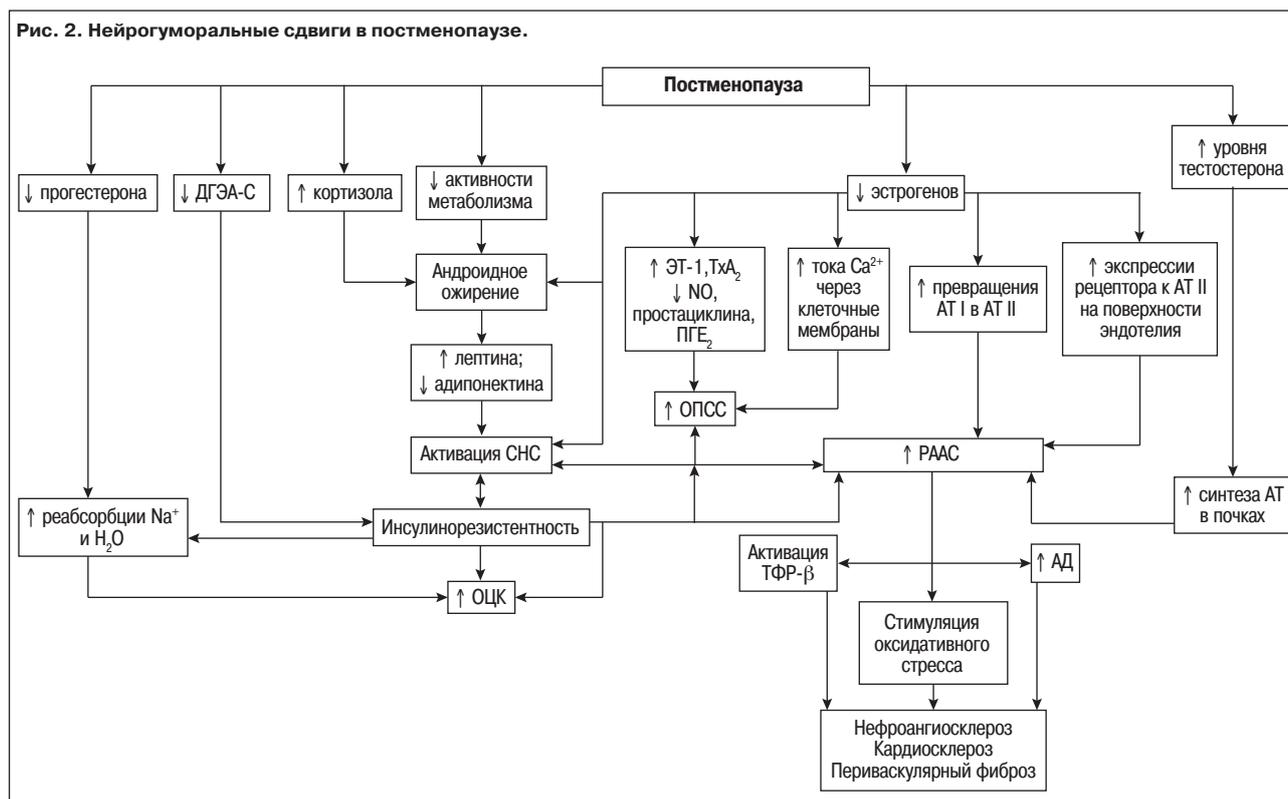


Рис. 2. Нейрогуморальные сдвиги в постменопаузе.



кой АРП у здоровых женщин в постменопаузе по сравнению с сопоставимыми группами мужчин и женщин репродуктивного возраста. При этом авторами обнаружена обратная зависимость АРП от возраста пациенток. Наиболее высокие показатели зарегистрированы АРП у женщин в возрасте до 41 года, а самые низкие показатели АРП – в возрастной группе старше 50 лет. При этом в данных работах показано, что функциональная активность половых желез является более существенным фактором, определяющим АРП, чем возраст [103–106].

По данным отечественных исследователей, частота низкорениновой формы АГ у женщин репродуктивного возраста и мужчин сопоставимого возраста достоверно не различается, в то время как у женщин в постменопаузе этот показатель достоверно выше, чем у мужчин [103]. Авторы показали, что отношение концентрации альдостерона и прогестерона достоверно выше у женщин с АГ в постменопаузе, чем в репродуктивном периоде. Помимо этого, у больных АГ женщин в постменопаузе соотношение концентрации альдостерона и АРП также нарушено в пользу преобладания альдостерона, в связи с чем, по мнению исследователей, сравнительно высокую концентрацию альдостерона у этой категории пациенток нельзя объяснить активацией РААС. Авторами высказывается предположение о развитии альдостеронизма вследствие дефицита прогестерона [103]. Кроме этого, формирование низкорениновой формы АГ связывают с уменьшением активности СНС. Косвенным подтверждением этому могут служить данные, полученные S.Stanosz и D.Kuligowski, о снижении экскреции катехоламинов с мочой у женщин в постменопаузе [107].

Симпатическая нервная система

Несмотря на подобные предположения, существует значительное количество данных о том, что изменения гормонального статуса у женщин в перименопаузе сопровождаются гиперактивностью СНС и повышением возбудимости гипоталамо-гипофизарных структур с нарушением центральной и периферической регуляции сосудистого тонуса [108–115]. Повышение активности СНС проявляется увеличением базальной секреции норадреналина и ббльшим приростом его концентрации в ответ на стресс

[116, 117]. Подобные изменения особенно характерны для пациенток на раннем этапе инволютивных изменений, сопровождающихся вегетососудистыми симптомами климактерического синдрома. Высказывается мнение о том, что гиперактивность СНС обусловлена дефицитом эндогенных эстрогенов, которые обладают симпатолитическими свойствами, вызывая снижение выброса норадреналина из периферических нервных окончаний [118], уменьшение концентрации катехоламинов в крови [119].

Нарушение обмена биогенных аминов

Инволютивные изменения в гипоталамусе вызывают нарушения синтеза и выброса нейропептидов (люлиберина, тиреолиберина, кортиколиберина и др.), что способствует вегетативно-гуморальной перестройке организма в виде вегетососудистых и психоэмоциональных кризов, которые определяют климактерический симптомокомплекс и способствуют активации СНС [120, 121]. Появление приливов жара и пароксизмального расширения сосудов кожи связывают с повышением тонуса норадренергических и дофаминергических структур. Так, обследование женщин после гистерэктомии свидетельствует о достоверном повышении в течение 1–5 лет после операции концентрации биогенных аминов (серотонина и гистамина) как по сравнению с группой контроля, так и с нормальными значениями [122]. Помимо этого, у женщин после вмешательства было выявлено достоверное повышение уровня пролактина по сравнению с контролем. Сходные нарушения обмена серотонина и гистамина, а также гиперпролактинемия описаны рядом авторов: у пациентов с нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу [123], у мужчин на начальных этапах формирования гипертонической болезни [124], у женщин с гипертонической болезнью [125].

Подобные нарушения могут свидетельствовать о дисфункции гипоталамуса и продолговатого мозга, отвечающих за автономную регуляцию деятельности ССС. Туберомамиллярное ядро (ТМН) заднего гипоталамуса является средоточием всех тел гистаминсодержащих нейронов центральной нервной системы [126], а сама гистаминергическая система напрямую воздействует на СНС, повышает концентрацию норадреналина, вазопрессина и АТ II в

плазме и влияет на уровень частоты сердечных сокращений [127]. Центральные рецепторы серотонина преимущественно локализованы в ростальной вентролатеральной области продолговатого мозга (RVLM), обладая суммарно прессорным действием, реализуют двойной эффект на уровень АД и активность СНС. При активации рецепторов 2А типа серотонин повышает АД и тонус СНС, а при активации рецепторов 1А типа – снижает их [128]. Немаловажным эффектом серотонина является его участие в регуляции секреции пролактина наряду с эстрогенами и дофамином. Существуют данные о стимулирующем действии серотонина на выделение пролактина как у животных, так и у человека [129]. Известно, что гиперпролактинемия является маркером снижения центральной дофаминергической активности [130]. Дефицит дофамина обнаруживается как на начальных этапах формирования гипертонической болезни у мужчин [124], так и у женщин с АГ, развивающейся в перименопаузе [32]. Дофамин ингибирует секрецию не только пролактина, но и норадреналина и альдостерона [130], в связи с чем дефицит дофаминергической активности сопровождается гиперальдостеронизмом, развитием отеочного синдрома и повышением АД [131]. Высказывается предположение о том, что женские половые гормоны также могут оказывать влияние на секрецию альдостерона путем изменения дофаминергической передачи или обмена дофамина [132].

Описаны и другие эффекты дофамина, связанные с формированием МС. Так, мезолимбическая дофаминергическая система, локализуемая в паравентрикуляр-

ном ядре гипоталамуса, является важнейшей морфофункциональной основой системы регуляции пищевого поведения и тесно связана с каннабиноидной системой, в качестве субстрата которой также рассматривается гипоталамус [133]. Нарушения в сфере пищевого поведения тесно связаны с развитием абдоминального ожирения и МС.

Исходя из современных представлений о роли биогенных аминов, можно предположить, что повышение концентраций серотонина, гистамина и пролактина может свидетельствовать о комплексной дисфункции гипоталамических структур и продолговатого мозга, проявляющихся нарушениями центральной регуляции пищевого поведения и вегетативной регуляции деятельности ССС, которые лежат в основе развития синдрома вегетативной дисфункции, АГ и МС.

Таким образом, несмотря на то что в настоящее время активно обсуждаются вопросы особенностей функционирования нейрогуморальных систем у женщин в период инволютивных изменений репродуктивной системы, накопленные данные весьма противоречивы. В то же время четкое представление о гуморальных изменениях в постменопаузе, предопределяющих особенности течения АГ у женщин, позволит разработать патогенетически оправданную терапию. В связи с этим представляется целесообразным дальнейшее проведение комплексных клинических исследований, результаты которых будут способствовать детальному пониманию патологических процессов в постменопаузе и обоснованной тактике лечения женщин с АГ.

Литература/References

- Быстрова М.М., Бритов А.Н. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе. Кардиология. 1999; 5: 72–80. / Bystrova M.M., Britov A.N. Arterial'naia gipertoniiia u zhenshchin v postmenopauze. *Kardiologiya*. 1999; 5: 72–80. [in Russian]
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2012; 11 (4): 101–4. / Oganov R.G., Maslennikova G.Ia. Gendernye razlichiiia kardiiovaskuliarnoi patologii. *Kardiiovask. terapiia i profilaktika*. 2012; 11 (4): 101–4. [in Russian]
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA* 2005; 294: 466–72.
- Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H et al. Fifteen-Year Trends in Awareness of Heart Disease in Women Results of a 2012 American Heart Association National Survey. *Circulation* published online February 19, 2013; available at <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/02/19/CIR.0b013e318287cf2f>
- Taddei S. Blood pressure through aging and menopause. *Climacteric* 2009; 12 (Suppl. 1): 36–40.
- Thom T, Haase N, Rosamond W et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 2006; 113: e85–151.
- Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672–93.
- Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева Н.В., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин. СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2005. / Beliakov N.A., Seidova G.B., Chubrieva N.V., Glukhov N.V. *Metabolicheskii sindrom u zhenshchin*. Spb: Izdatel'skii dom SPbMAPO, 2005. [in Russian]
- Bittner V. Women and coronary heart disease risk factors. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9 (6): 315–22.
- Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Gend Specif Med* 2002; 5 (2): 27–7.
- Gangar KF, Vyas S, Whitehead M et al. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991; 338: 939–42.
- Majmudar NG, Robinson SC, Ford GA. Effect of the Menopause, Gender and Hormone Replacement Therapy on Vascular Nitric Oxide Activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (4): 1577–83.
- Collins P, Rosano GMC, Jiang C et al. Cardiovascular protection by oestrogen – a calcium antagonist effect? *Lancet* 1993; 341: 1264–5.
- Lieberman EH, Cerhard MD, Uehata A et al. Estrogens improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilatation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994; 121: 936–42.
- Wogensen L. Transforming growth factor beta1-induced glomerulopathy is prevented by 17beta-estradiol supplementation. *Virchows Arch* 2004; 444: 561–6.
- Birch Nielsen C, Krag S, Osterby R et al. Transforming growth factor beta1-induced glomerulopathy is prevented by 17beta-estradiol supplementation. *Virchows Arch* 2004; 444: 561–6.
- Simoncini T, Genazzani AR. Non-genomic actions of sex steroid hormones. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 281–92.
- Neugarten J, Acharya A, Lei J, Silbiger S. Selective estrogen receptor modulators suppress mesangial cell collagen synthesis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: F309–18.
- Fisman EZ, Tenenbaum A, Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (6): 464–70.
- Schunkert H, Danser AH, Hense HW et al. Effects of oestrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 95 (1): 39–45.
- Wood MJ, Cox JL. HRT to prevent cardiovascular disease. What studies show, how to advise patients. *Postgrad med* 2000; 108 (3): 59–72.
- Henriksson P, Stege R, Green K. Profound decrease of in vivo formation of thromboxane during oestrogen therapy. *Eur J Clin Invest* 1996; 26 (12): 1186–8.
- Tostes RC, Nigro D, Fortes ZB et al. Effects of estrogen on the vascular system. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36 (9): 1143–58.
- Kalish MK, Barret-Connor E, Laughlin GA, Gulansky BI. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the postmenopausal estrogen/progestin intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (4): 1646–52.
- Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (6): 2404–11.
- Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17 (2): 242–55.
- Barbagallo M, Shan J, Pang PK, Resnick LM. Vascular effects of progesterone: role of intracellular calcium metabolism. *Am J Hypertens* 1995; 8 (4): 66A.
- Landau RL, Poulos JT. The metabolic influence of progestins. *Adv Metab Disord* 1971; 5: 119–47.
- Laragh JH. Renin-angiotensin-aldosterone system for blood pressure and electrolyte homeostasis and its involvement in hypertension, in congestive heart failure and in associated cardiovascular damage (myocardial infarction and stroke). *J Hum Hypertens* 1995; 9 (6): 385–90.
- Sealey JE, Itskovitz-Eldor J, Rubattu S et al. Estradiol and progesterone related increases in renin-aldosterone system during ovarian stimulation and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79 (1): 258–64.
- Staessen JA, Bieniaszewski L, Brosens I, Fagard R. The epidemiology of menopause and associated cardiovascular disease. In: *Hypertension after menopause*. M.Stimpel, A.Zanchetti (ed). de Gruyter. Berlin–New-York, 1997; p. 21–9.
- Ярных Е.В. Артериальная гипертония у женщин в климактерическом периоде: клинические особенности, состояние дофаминергической активности и инсулинорезистентности. Обоснование гипотензивной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. / Iarnykh E.V. *Arterial'naia gipertoniiia u zhenshchin v kli-*

- maktericheskom periode: klinicheskie osobennosti, sostoianie dofaminergicheskoi aktivnosti i insulinorezistentnosti. Obosnovanie gipotenzivnoi terapii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2000. [in Russian]
33. Маличенко С.Б., Овчинникова С.Г. Постменопаузальный метаболический синдром: новые возможности терапии. Фарматека. 2004; 6 (84): 73–8. / Malichenko S.B., Ovchinnikova S.G. Postmenopausal metabolic syndrome: new possibilities of therapy. Farmateka. 2004; 6 (84): 73–8. [in Russian]
 34. Jiroutek MR, Chen MH, Johnston CC, Longcope C. Changes in Reproductive Hormones and Sex Hormone-Binding Globulin in a Group of Postmenopausal Women Measured Over 10 Years. Menopause 1998; 5: 90–4.
 35. Fortepiani LA, Zhang H, Racusen L et al. Characterization of an animal model of postmenopausal hypertension in SHR. Hypertension 2003; 41: 460–3.
 36. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D, Von Muhlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo study. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 645–51.
 37. Hartmann BW, Kirchengast S, Albrecht A et al. Androgen Serum Levels in Women With Premature Ovarian Failure Compared to Fertile and Menopausal Controls. Gynecol Obstet Invest 1997; 44: 127–31.
 38. Overlie I, Moen MH, Morkfid L et al. The Endocrine Transition Around Menopause – a Five Years Prospective Study with Profiles of Gonadotropins, Estrogens, Androgens and SHBG Among Healthy Women. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 642–7.
 39. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaite R, Dugan SA. Testosterone and Visceral Fat in Midlife Women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Fat Patterning Study. Obesity 2010; 18: 604–10.
 40. Janssen I, Powell LH, Crawford S et al. Menopause and the Metabolic Syndrome. The Study of Women's Health Across the Nation. Arch Intern Med 2008; 168 (14): 1568–75.
 41. Chen YF, Naftilan AJ, Oparil S. Androgen-Dependent Angiotensinogen and Renin Messenger RNA Expression in Hypertensive Rats. Hypertension 1992; 9: 456–63.
 42. Ellison KE, Ingelfinger JR, Pivor M, Dzau VJ. Androgen Regulation of Rat Renal Angiotensinogen Messenger RNA Expression. J Clin Invest 1989; 83: 1941–5.
 43. Katz FH, Roper EF. Testosterone effect on renin system in rats. Proc Soc Exp Biol Medical 1977; 155: 330–3.
 44. Van Kesteren PJ, Kooistra T, Lansink M et al. The effects of sex steroids on plasma levels of marker proteins of endothelial cell functioning. Thromb Haemost 1998; 79: 1029–33.
 45. Stener-Victorin E, Jedel E, Janson PO, Sverrisdottir YB. Low-frequency Electro-Acupuncture and Physical Exercise Decrease High Muscle Sympathetic Nerve Activity in Polycystic Ovary Syndrome. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2009; 3.
 46. Orentreich N, Brind JL, Vogelman JN et al. Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 1002–4.
 47. Sulcova J, Hill M, Hampf R, Starka L. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. J Endocrinol 1997; 154: 57–62.
 48. Schriock ED, Buffington CK, Hubert GD et al. Divergent correlations of circulating dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone with insulin levels and insulin receptor binding. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 1329–31.
 49. Suzuki M, Kanazawa A, Hasegawa M et al. A close association between insulin resistance and dehydroepiandrosterone sulfate in subjects with essential hypertension. Endocr J 1999; 46: 521–8.
 50. Celec P, Starca L. Dehydroepiandrosterone – is the fountain of the youth drying out? Physiol Res 2003; 52: 397–407.
 51. Seeman TE, Robbins RJ. Aging and hypothalamic-pituitary-adrenal response to challenge in humans. Endocrine Reviews 1994; 15: 233–60.
 52. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. Cell 1996; 87: 377–89.
 53. York D. Lessons from animal models of obesity. Endocr Metabol Clin N Am 1996; 25: 781–800.
 54. Kirchengast S, Gruber D, Sator M, Huber J. Postmenopausal weight status, body composition and body fat distribution in relation to parameters of menstrual and reproductive history. Maturitas 1999; 33: 117–26.
 55. The DECODE study group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. Arch Intern Med 2004; 164: 1066–76.
 56. Miller AM, Wilbur J, Chandler PJ, Sorokin O. Cardiovascular disease risk factors and menopausal status in midlife women from the former Soviet Union. Women Health 2003; 38: 19–36.
 57. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot CA. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1996; 175 (6): 1594–600.
 58. Rosano GM, Patrizi R, Leonardo F et al. Effect of estrogen replacement therapy on heart rate variability and heart rate in healthy postmenopausal women. Am J Cardiol 1997; 80 (6): 815–7.
 59. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 1514–20.
 60. Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, Mikhailidis DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions. Curr Med Res Opin 2005; 21: 1157–9.
 61. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care 2005; 28: 2745–9.
 62. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X. Кардиология. 1998; 6: 71–81. / Zimin Yu.V. Proiskhozhdenie, diagnosticheskaya kontseptsiya i klinicheskoe znachenie sindroma insulinorezistentnosti ili metabolicheskogo sindroma X. Kardiologiya. 1998; 6: 71–81. [in Russian]
 63. Williams B. Insulin resistance: the shape of things to come. Lancet 1994; 344: 521–4.
 64. Sowers JR, Standley PR, Ram JL et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: contributing factors in pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. Am J Hypertens 1993; 6: S260–70.
 65. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. Diabetes 2001; 50: 1126–33.
 66. Di Carlo C, Tommaselli GA, Nappi C. Effects of sex steroid hormones and menopause on serum leptin concentrations. Gynecol Endocrinol 2002; 16 (6): 479–91.
 67. Ярных Е.В., Устинова С.Е., Масенко В.П. Особенности нейроэндокринной регуляции у женщин с эссенциальной гипертензией в климактерическом периоде. Артериальная гипертензия: патогенез, патогенетическая терапия, поражение органов. М., 1997; с. 85. / Iarnykh E.V., Ustinova S.E., Masenko V.P. Osobennosti neiroendokrinnoi reguliatsii u zhenshchin s essentsial'noi gipertoniei v klimaktericheskom periode. Arterial'naya gipertenziya: patogenez, patogeneticheskaya terapiya, porazhenie organov. M., 1997; s. 85. [in Russian]
 68. Lindheim SR, Legro RS, Bernstein L et al. Behavioral stress responses in premenopausal and postmenopausal women and effect of estrogen. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 1831–6.
 69. Sabogal JC, Munoz L. Leptin in obstetrics and gynecology: a review. Obstet Gynecol Surv 2001; 56 (4): 225–30.
 70. Luukka V, Pesonen U, Huhtaniemi I et al. Inverse Correlation between Serum Testosterone and Leptin in Men. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3243–6.
 71. Ballermann BJ. A role for leptin in glomerulosclerosis? Kidney Int 1999; 56: 1154–5.
 72. Sharma K, Considine RV. The Ob protein (leptin) and the kidney. Kidney Int 1998; 53: 1483–7.
 73. Wolf G, Chen Sh, Han DCh et al. Leptin and Renal Disease. Am J Kidney Dis 2002; 39 (1): 1–11.
 74. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA et al. Receptor mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. J Clin Invest 1997; 100: 270–8.
 75. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA et al. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. Hypertension 1997; 30: 619–23.
 76. Narkiewicz K, Somers VK, Mos L et al. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. J Hypertension 1999; 17: 245–9.
 77. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A et al. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. Hypertension 2003; 41: 1072–9.
 78. Подзолков В.И., Булатов В.А. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система как краудольный камень сердечно-сосудистого и почечного континуума. Органопротективные свойства антагонистов рецепторов к ангиотензину II. Атмосфера. Кардиология. 2005; 3: 20–5. / Podzolkov V.I., Bulatov V.A. Renin-angiotensin-aldosterone system as a kidney stone of the cardiovascular and renal continuum. Organoprotective properties of angiotensin II receptor antagonists. Atmosfera. Kardiologiya. 2005; 3: 20–5. [in Russian]
 79. Подзолков В.И., Булатов В.А. Миокард. Нейрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии. Рус. мед. журн. 2008; 16 (11): 1517–23. / Podzolkov V.I., Bulatov V.A. Miokard. Neuron. Vzgliad cherez prizmu evoliutsii arterial'noi gipertenzii. Rus. med. zhurn. 2008; 16 (11): 1517–23. [in Russian]
 80. Silverstein RL, Fennes AZ, Ram CV. ARBs and target organ protection. Exploring benefits beyond their antihypertensive effects. Postgrad Med 2004; 116: 31–41.
 81. Wagenar LJ, Voors AA, Buikema H, Van Gilst WH. Angiotensin receptors in the cardiovascular system. Can J Cardiol 2002; 18: 1331–9.
 82. Schiffrin EL. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. Am J Med 2002; 113: 409–18.
 83. Stanton A. Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3: 389–94.
 84. Моисеева О.М., Лясникова Е.А., Семенова Е.Г. и др. Трансформирующий фактор-β и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2003; 9 (1): 14–6. / Moiseeva O.M., Liasnikova E.A., Semenova E.G. et al. Transforming growth factor-β and markers of leukocyte activation in hypertensive disease. Arterial'naya gipertenziya. 2003; 9 (1): 14–6. [in Russian]
 85. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. Kidney Int 2006; 69: 213–7.

86. Gill RK, Turner RT, Wronski TJ, Bell NH. Orchiectomy markedly reduces the concentration of the three isoforms of transforming growth factor beta in rat bone, and reduction is prevented by testosterone. *Endocrinology* 1998; 139: 546–50.
87. Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs hyperplasia: autocrine transforming growth factor beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1992; 90: 456–61.
88. Folkow B. Physiological aspect of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982.
89. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res* 2002; 90: 711–8.
90. Montenson LH, Pawlowski CM, Kanady NL, Fink GD. Chronic hypertension produced by infusion of endothelin in rat. *Hypertension* 1990; 15: 729–33.
91. Wilkins FC, Alberola A, Mizelle HL et al. Systemic hemodynamics and renal function during long-term pathophysiological increases in circulating endothelin. *Am J Physiol* 1995; 268: 375–81.
92. Duerrschmidt N, Wippich N, Goettsch W et al. Endothelin-1 induces NAD(P)H oxidase in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Comm* 2000; 269: 713–7.
93. Komatsumoto S, Nara M. Changes in the level of endothelin-1 with aging. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1995; 32: 664–9.
94. Lacy F, Kailasam MT, O' Connor DT et al. Plasma hydrogen peroxide production in human essential hypertension: role of heredity, gender, and ethnicity. *Hypertension* 2000; 36: 878–84.
95. Mollnau H, Wendt M, Szocs K et al. Effects of angiotensin II infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling. *Circ Res* 2002; 90: E58–E65.
96. Klug D, Robert V, Swynghedauw B et al. Role of mechanical and hormonal factors in cardiac remodeling and biologic limits of myocardial adaptation. *Am J Cardiol* 1993; 71: 46A–54A.
97. James GD, Sealey JE, Muller F et al. Renin Relationship to Sex, Race and Age in Normotensive Population. *J Hypertension* 1986; 4 (Suppl. 5): S387–9.
98. Fortepiani LA, Zhang H, Racusen L et al. Characterization of an animal model of menopausal hypertension in SHR. *Hypertension* 2003; 41: 460–3.
99. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* 2001; 37 (5): 1199–208.
100. De Nuccio I, Salvati G, Genovesi G et al. Physiopathology of the renin-angiotensin system in the ovary. *Minerva Endocrinol* 1999; 24: 77–81.
101. Anttila L, Penttila AT, Matinlauri I et al. Serum total renin levels after ovarian electrocautery in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 327–31.
102. Erman A, Chen-Gal B, Van Dijk DJ et al. Ovarian angiotensin converting enzyme activity in humans: relationship to estradiol, age, and uterine pathology. *J Endocrinol Metab* 1996; 81: 1104–7.
103. Маслова Н.П., Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин. СПб: Издательский дом СПбГМУ, 2000. / Maslova N.P., Baranova E.I. Gipertionicheskaia bolezni' u zhenshchin. SPb: Izdatel'skii dom SPbGMU, 2000. [in Russian]
104. Шхвацабая И.К., Устинова С.Е., Учитель И.А. и др. Низкорениновая форма гипертонической болезни: особенности функциональных соотношений пресорной системы ренин-альдостерон. *Кардиология*. 1983; 23 (4): 5–10. / Shkhvatsabaia I.K., Ustinova S.E., Uchitel' I.A. i dr. Nizkoreninovaia forma gipertionicheskoj bolezni: osobennosti funktsional'nykh sootnoshenii pressornoj sistemy renin-aldosteron. *Kardiologiya*. 1983; 23 (4): 5–10. [in Russian]
105. Karpanou EA, Vysoulis GP, Georgoudi DG et al. Ambulatory blood pressure changes in the menstrual cycle of hypertensive women. *Am J Hypertension* 1993; 6: 654–9.
106. Schunkert H, Danser AH, Hense HW et al. Effects of oestrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 95 (1): 39–45.
107. Stanosz S, Kuligowski D. Excretion of free catecholamines in urine and water electrolyte balance in women with hypertension in the period before and after menopause. *Gynecol Polska* 1992; 63 (3): 300–3.
108. Vilecco AS, De Aloysio D, Radi D et al. Plasma catecholamines in pre- and in postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (3): 157–62.
109. Esler M, Rumantir M, Wiesner G et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: From obesity to diabetes. *Am J Hypertension* 2001; 14: 304S–309S.
110. Callister R, Johnson DG, Seals DR. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension* 1993; 21: 498–503.
111. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25: 560–63.
112. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP et al. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002; 106: 2533–6.
113. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR et al. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension* 1999; 17: 669–77.
114. Tuck ML. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 167–77.
115. Ильина Э.М. Генез вегетативно-сосудистых расстройств у больных с климактерическим синдромом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1986. / Il'ina E.M. Genез vegetativno-sosudistykh rasstroistv u bol'nykh s klimaktericheskim sindromom. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 1986. [in Russian]
116. Ткаченко Н.М. Состояние вегетативной нервной системы при физиологическом течении климактерического периода и климактерическом синдроме. М., 1988; с. 65–157. / Tkachenko N.M. Sostoianie vegetativnoi nervnoy sistemy pri fiziologicheskom techenii klimaktericheskogo perioda i klimaktericheskom sindrome. M., 1988; s. 65–157. [in Russian]
117. Назаренко Н.В., Туева Р.С. Особенности артериальной гипертензии и обмен катехоламинов у больных патологическим климаксом. Сборник научных трудов. Пермский медицинский институт. 1983; 140: 43–5. / Nazarenko N.V., Tueva R.S. Osobennosti arterial'noi gipertenzii i obmen katekholaminov u bol'nykh patologicheskim klimaksom. Sbornik nauchnykh trudov. Permskii meditsinskii institut. 1983; 140: 43–5. [in Russian]
118. Sudhir K, Else MP, Jennings GL, Komesaroff PA. Estrogen supplementation decreases norepinephrine-induced vasoconstriction and total body norepinephrine spill over in perimenopausal women. *Hypertension* 1997; 30: 1538–43.
119. Mercurio G, Zoncu S, Pilia J et al. Effect of acute administration of transdermal estrogen on postmenopausal women with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 80: 652–5.
120. Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Применение моксонидина для коррекции артериальной гипертензии у женщин с климактерическим синдромом. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2005; 4 (5): 83–8. / Podzolkov V.I., Mozharova L.G., Khomitskaia Ju.V. Primenenie moksonidina dlia korrektsii arterial'noi gipertonii u zhenshchin s klimaktericheskim sindromom. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2005; 4 (5): 83–8. [in Russian]
121. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res* 2002; 53 (3): 688–708.
122. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Никитина Т.И. и др. Роль биогенных аминов в развитии полиметаболических нарушений после гистерэктоми. Проблемы репродукции. 2013; 2: 43–8. / Podzolkova N.M., Podzolkov V.I., Nikitina T.I. i dr. Rol' biogenykh aminov v razvitii polimetabolicheskikh narushenii posle gisterektomii. *Problemy reproduksii*. 2013; 2: 43–8. [in Russian]
123. Маколкин В.И., Абакумов С.А., Саложникова А.А. Нейроциркуляторная дистония. Чебоксары, 1995. / Makolkin V.I., Abakumov S.A., Salozhnikova A.A. Neirotsirkulatornaia distoniia. Cheboksary, 1995. [in Russian]
124. Подзолков В.И. Начальная стадия гипертонической болезни (патогенетические механизмы и обоснование терапии). Автореф. дис. ... д-р мед. наук. М., 1994. / Podzolkov V.I. Nachal'naiia stadiia gipertionicheskoj bolezni (patogeneticheskie mekhanizmy i obosnovanie terapii). Avtoref. dis. ... d-r med. nauk. M., 1994. [in Russian]
125. Евсиков Е.М. Гормональные, гемодинамические и водно-электролитные факторы и механизмы в развитии гипертонической болезни у женщин. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994. / Evsikov E.M. Gormonal'nye, gemodinamicheskie i vodno-elektrolitnye faktory i mekhanizmy v razvitii gipertionicheskoj bolezni u zhenshchin. Avtoref. dis. ... d-r med. nauk. M., 1994. [in Russian]
126. Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M et al. Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiol Rev* 1991; 71: 1–51.
127. Bealer SL. Central Neuronal Histamine Contributes to Cardiovascular Regulation. *News in Physiological Sciences* 1999; 14 (3): 100–5.
128. Grekin RJ, Hamlyn JM. Acetylcholin, γ -aminobutyric acid, serotonin, adenosine, and endogenous ouabain. In: *Hypertension primer. The essentials of high blood pressure*. Ed. J.L.Izzo, H.R.Black. Am Heart Assoc 2003; p. 47–9.
129. Reid RL. Premenstrual syndrome. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1985; 8: 1.
130. Berecek KH, Carey RM. Adrenergic and dopaminergic receptors and activation. In: *Hypertension primer. The essentials of high blood pressure*. Ed. J.L.Izzo, H.Black. Am Heart Assoc 2003; p. 47–9.
131. Carey RM, Drake CR. Dopamine selectively inhibits aldosterone responses to angiotensin II in humans. *Hypertension* 1986; 8: 399–406.
132. DeMaria JE, Livingstone JD, Freeman ME. Ovarian steroids influence the activity of neuroendocrine dopaminergic neurons. *Brain Res* 2000; 879 (1–2): 139–47.
133. Verty AN, McGregor IS, Mallet PE. The dopamine receptor antagonist SCH 23390 attenuates feeding induced by 9-tetrahydrocannabinol. *Brain Res* 2004; 1020: 188–95.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Брагина Анна Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: anna.bragina@mail.ru

Родионова Юлия Нурисламовна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Колода Юлия Алексеевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО

Периндоприл в терапии артериальной гипертензии: повышаем комплаенс

Г.С.Аникин^{1,2}, Е.С.Минина², Е.М.Андреевская²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119992, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ. 129090, Россия, Москва, пер. Грохольский, д. 31

Проблема комплаенса актуальна при лечении пациентов, страдающих артериальной гипертензией. В обзоре представлены данные о механизмах повышения комплаенса в призма одного из наиболее исследованных препаратов периндоприла. Отражены аспекты как монотерапии периндоприлом, так и комбинации с индапамидом и амлодипином. Показаны преимущества фиксированных комбинаций. Отдельным аспектом удобства применения лекарственных средств служат диспергируемые формы. Показаны преимущества применения Престариума ОРО – инновационной формы периндоприла, растворимой во рту.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность лечению, периндоприл.

✉medi321@mail.ru

Для цитирования: Аникин Г.С., Минина Е.С., Андреевская Е.М. Периндоприл в терапии артериальной гипертензии: повышаем комплаенс. Системные гипертензии. 2015; 1: 83–86.

Treatment with perindopril in patients with arterial hypertension: improving compliance

G.S.Anikin^{1,2}, E.S.Minina², E.M.Andreevskaya²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119992, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

²Out-Patient Clinic №3 of Administration of the President of Russian Federation of the Ministry of Health of the Russian Federation. 129090, Russian Federation, Moscow, per. Grokhol'skii, d. 31

The problem of the compliance is relevant in the treatment of patients with arterial hypertension. The review presents the data to identify mechanisms for improving the compliance in the context of one of the most studied drugs, such as – perindopril. We have indicated the aspects of perindopril monotherapy, as well as in combination with indapamide and amlodipine. We have showed the advantages of fixed combinations. The individual aspect of the easy medicine administration is dispersion form of the drug. This article shows the advantages of usage PrestariumR ORO – innovative form of perindopril, mouth dissolving tablets.

Key words: arterial hypertension, treatment compliance, perindopril.

✉medi321@mail.ru

For citation: Anikin G.S., Minina E.S., Andreevskaya E.M. Treatment with perindopril in patients with arterial hypertension: improving compliance. Systemic Hypertension. 2015; 1: 83–86.

Приверженность пациента лечению часто является определяющим фактором успешности терапии артериальной гипертензии (АГ). Большинство пациентов на приеме врача – это пожилые пациенты, которые чаще страдают сочетанной патологией, что затрудняет достижение целевых значений артериального давления (АД). Так, при наличии АГ и сахарного диабета (СД) целевых значений достигают лишь 34,9% пациентов, а при хронической болезни почек и АГ – лишь 32,3% [1].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, около 1/2 пациентов с хроническими заболеваниями не соблюдают врачебных назначений, что влечет за собой развитие осложнений и повышение смертности. При этом надо отметить два важных момента. Первый – нарушение режима лечения – сводит к минимуму эффективность проводимой терапии даже самым дорогим и хорошим препаратом. В лучшем случае состояние пациента остается стабильным, в худшем – врачи наблюдают прогрессирование болезни. Второй – достаточно частая переоценка врачом дисциплинированности пациента. Это особенно в сочетании с неэффективным лечением приводит к частой смене схем терапии и создает у врача впечатление «бесперспективного» пациента. Третий момент – ряд пациентов недооценивают важность соблюдения врачебных назначений и не до конца доверяют врачу при неэффективной схеме терапии, что дискредитирует в глазах пациента современную медицину. В данном порочном круге сначала пациент, а затем и врач способствуют снижению эффективности лечения [2].

В плане АГ большое значение имеет комплаенс, который зависит от кратности дозирования лекарственных средств (ЛС), применения фиксированных комбинаций, индивидуального дозирования и максимально простой формы приема ЛС.

Было показано, что пациенты, госпитализированные по поводу тяжелой резистентной АГ, имеют очень низкий комплаенс: только 53% полностью соблюдали рекомендации врача. Но более важно, что даже в стационаре под наблюдением медицинского персонала полностью комплаентными оказались только 81% пациентов. Это выяснилось при исследовании концентраций гипотензивных препаратов в плазме крови. Наиболее «некомплаентными» ЛС оказались доксазозин, спиронолактон и гидрохлоротиазид. Авторы отмечают, что перед обследованием на предмет резистентной гипертензии необходимо провести исследование концентраций в плазме крови [3].

В настоящее время важно, что помимо самого гипотензивного действия ЛС должно обладать и плейотропными эффектами (влияние на эндотелий, нефро-, церебро-, кардиопротективные эффекты). Одним из таких ЛС в настоящее время является периндоприл (Престариум А), который доступен пациентам в разных лекарственных формах и в комбинации с амлодипином.

Доказательство положительного влияния на прогноз (сердечно-сосудистые эффекты ингибирования ангиотензинпревращающего фермента – АПФ с помощью периндоприла) и плейотропность действия было доказано в крупных международных клинических исследованиях.

Сравнительная фармакокинетика диспергируемой и кишечнорастворимой форм периндоприла		
Параметры	Престариум А ORO	Престариум А
Периндоприл		
AUClast, ммоль/мл	69,9 (29%)	66,7 (30,2%)
AUC, ммоль/мл	70,5 (28,8%)	67,3 (29,8%)
C _{max} , мг/мл	58,8 (37,3)	60,1 (37,8%)
T _{max} , ч	1,0 (0,25–3,0)	0,75 (0,5–2,5)
Периндоприлат		
AUClast, ммоль/мл	230 (37,7%)	220 (32,8%)
AUC, ммоль/мл	286 (43,6%)	296 (32,7%)
C _{max} , мг/мл	13,1 (62,3%)	11,4 (57,8%)
T _{max} , ч	4,0 (2,5–8,0)	4,0 (2,5–8,0)

Целью исследования EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) была оценка роли периндоприла в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В ходе исследования 12 218 больных, соответствующих критериям включения, со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) без признаков хронической сердечной недостаточности рандомизированы в 2 группы, и в условиях двойного слепого метода одна группа получала периндоприл 8 мг в день (n=6110), другая – плацебо (n=6108) в течение 4 лет. Первичной конечной точкой были сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ) или остановка сердца. Анализ проводился среди пациентов, начавших лечение. Средний возраст пациентов составил 60 лет (SD 9); 85% были мужчины, 92% принимали ингибиторы тромбоцитов, 62% – β-адреноблокаторы, а 56% были на гиполипидемической терапии. У 603 (10%) пациентов в группе плацебо и 488 (8%) в группе периндоприла отмечено развитие первичных конечных точек. Прием периндоприла на 20% снижал относительный риск наступления конечных точек (95% доверительный интервал – ДИ 9–29; $p=0,0003$). При этом периндоприл хорошо переносился. Важно, что у пациентов со стабильной ИБС без признаков сердечной недостаточности периндоприл улучшал прогноз [4].

Исследование PROGRESS (The Perindopril pRO tectioNa Gainst REcurrent Stroke Study) представляет собой 4-летнее двойное слепое рандомизированное исследование влияния периндоприла у пациентов с и без АГ и анамнезом цереброваскулярных заболеваний. Всего были рандомизированы 6105 пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Участников разделили на группы активного лечения (n=3051) и плацебо (n=3054). Активное лечение состояло из нескольких схем терапии, в основе которых был периндоприл (4 мг в день), с добавлением диуретика индапамида по усмотрению лечащих врачей. Первичной конечной точкой был инсульт (фатальный или нефатальный). Анализ проводился среди пациентов, начавших лечение. Средний возраст пациентов составил 64 года (26–91 год). За период наблюдения в группе периндоприла отмечалось снижение АД на 9/4 мм рт. ст. по сравнению с плацебо. Также в группе периндоприла зафиксировано 307 (10%) инсультов, в группе плацебо – 420 (14%); снижение относительного риска на 28% (95% ДИ 17–38); $p<0,0001$. Терапия периндоприлом также уменьшала риск развития ССО на 26% (95% ДИ 16–34), нефатального ИМ – 38% (95% ДИ 14–55), тяжелых когнитивных нарушений – 19% (95% ДИ 4–32), постинсультной деменции – 34% (95% ДИ 3–55) и инвалидизации – 18% (95% ДИ 8–28). Подобные сокращения риска инсульта отмечались у пациентов как с АГ, так и без АГ ($p<0,01$). Комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом вызвала снижение АД на 12/5 мм рт. ст. и риск развития инсульта на 43% по сравнению с плацебо.

При монотерапии снижение АД составило 5/3 мм рт. ст. и не дало достоверного снижения риска развития инсульта.

По итогам исследования PROGRESS можно заключить, что комбинация периндоприла с индапамидом способствует большему снижению АД, чем монотерапия периндоприлом. Комбинированную терапию следует назначать в плановом порядке всем пациентам с и без АГ, перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку [5, 6].

Доказало положительное влияние комбинированной терапии периндоприл/индапамид и исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), в котором изучался эффект интенсивной гипотензивной и интенсивной гипогликемической терапии на риск макро- и микрососудистых осложнений у больных СД типа 2 (СД 2). В группе интенсивной гипотензивной терапии применяли фиксированную комбинацию периндоприл/индапамид. В исследовании были включены 11 140 больных СД 2 с высоким риском ССО, причем как с АГ, так и без АГ. На фоне применения комбинации периндоприла и индапамида в течение 5,5 года отмечено дополнительное снижение уровня АД, благодаря чему относительный риск развития главных макрососудистых и микрососудистых событий (первичная конечная точка) статистически значительно снизился на 9% ($p=0,04$). Длительное лечение больных СД 2 комбинированным препаратом периндоприл/индапамид приводило к дополнительному снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 18% ($p=0,03$); коронарных осложнений – на 14% ($p=0,02$); почечных осложнений – на 21% ($p<0,0001$) и риска смерти от всех причин – на 14% ($p=0,03$). Данный эффект не зависел от исходных значений АД и применяемой терапии (участники исследования получали всю современную профилактическую терапию).

Дополнительное снижение АД при применении комбинированного препарата периндоприл/индапамид у пациентов с СД 2 достоверно снижает риск развития ССО и смертельных исходов [7].

Комбинация периндоприла с индапамидом не единственная комбинация, благоприятно влияющая на прогноз. Другим комбинированным препаратом, эффективно снижающим АД и положительно влияющим на прогноз, является периндоприл/амлодипин. Ингибиторы АПФ и блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) имеют взаимодополняющие эффекты в снижении АД.

БМКК препятствуют избыточному поступлению кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы в гладких мышцах сосудов, а ингибиторы АПФ уменьшают сосудосуживающие свойства ангиотензина II (АТ II), ингибируя его образование из АТ I. Эти свойства связаны с уменьшением интенсивности реабсорбции натрия и воды альдостероном, синтез и высвобождение которого

стимулирует АТ II, а также прямым действием АТ II на гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов. Кроме того, периндоприл стимулирует образование NO через брадикинин-опосредованное увеличение активности эндотелиальной NO-синтазы. Таким образом, амлодипин вызывает расслабление ГМК за счет сокращения внешнего поступления кальция, в то время как периндоприл делает это за счет сокращения внутреннего высвобождения кальция и улучшения биодоступности NO [8].

Эффективность такой комбинации доказана в исследовании ASCOT (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) с участием 19 257 больных АГ в возрасте 40–79 лет, имеющих по крайней мере три дополнительных сердечно-сосудистых фактора риска. В исследовании сравнивали комбинацию атенолола с бендрофлуметиазидом и амлодипина с периндоприлом на развитие нефатального ИМ и тяжелой ИБС. Первичной конечной точкой служили развитие нефатального ИМ (в том числе бессимптомного) и сердечная смерть. Средний период наблюдения составил 5,5 года. На фоне терапии амлодипином и периндоприлом отмечена меньшая частота серьезных ССО и случаев развития индуцированного СД по сравнению с атенололом [9].

Другое открытое многоцентровое 8-недельное исследование с участием 500 пациентов, страдающих умеренной и тяжелой АГ, где применялась уже фиксированная комбинация периндоприл/амлодипин, показало как эффективность такой комбинации (67% к 4-й неделе достигли целевых значений АД), так и хорошую ее переносимость (нежелательные лекарственные реакции встречались у 1% пациентов, сухой кашель – у 0,4%) [10].

Применение фиксированных комбинаций однократно в сутки в различных дозировках способствует повышению комплаенса пациентов, страдающих АГ. При этом разные дозы в таких комбинациях способствуют наибольшей индивидуализации терапии в каждом конкретном случае.

Недавно появился еще один способ повышения комплаенса: разработана диспергируемая форма периндоприла – Престариум А ОРО. Данная форма обладает существенными преимуществами по сравнению с обычной: быстро растворяется во рту, для приема не нужна вода (из-за чего зачастую откладывается прием ЛС), форма удобна для пациентов – принять Престариум А ОРО можно в любых обстоятельствах.

Очевидно, что ородисперсная форма не предназначена для купирования гипертонических кризов, а применяется для контроля АГ.

Недавно опубликованы данные отечественного исследования с участием 55 пациентов, получавших в качестве гипотензивного препарата Престариум А ОРО. По данным авторов, новая диспергируемая лекарственная форма периндоприла хорошо переносится и обеспечивает высокий комплаенс [11].

В России доступны диспергируемые таблетки в дозе 2,5 мг, 5 мг и 10 мг, что также удобно для пациентов.

Не менее важно, что фармакокинетика у растворимой формы практически не отличается от кишечнорастворимой формы и сохраняет все преимущества Престариума в снижении АД (см. таблицу).

Престариум ОРО назначается пациентам, которые испытывают трудности при глотании (дисфагия), которым необходимо оставаться в положении лежа (госпитализированные больные, например, замена тазобедренного сустава), нужно ограничить потребление жидкости (пациенты, находящиеся на диализе, или с тяжелыми заболеваниями мочевыводящих путей), которые испытывают тошноту при проглатывании (химиотерапией индуцированная тошнота) и т.д.

Таким образом, Престариум ОРО является инновационной формой периндоприла и новым шагом на пути повышения комплаенса и успеха в проведении гипотензивной терапии.

Литература/References

1. Wong ND, Lopez VA, 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.
2. Adherence to long-term therapies: evidence for action Geneva World Health Organization, 2003.
3. Strauch B, Petrák O, Zelinka T et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 2013; 31 (12): 2455–61.
4. Fox KM et al. 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: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
5. PROGRESS Collaborative Group: Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 24 (5): 475–84.
6. Brugts JJ, Boersma E, Deckers JW et al. Abstr. 5066: The treatment effect of perindopril is consistent in all patients with vascular disease: a combined analysis of three perindopril trials. *Circulation* 2008; 118: s1138.
7. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 828–40.
8. Ferrari R et al. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed combination perindopril/amlodipine. *Curr Med Research Opin* 2008; 24 (12): 3543–57.
9. Sever P et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): Evidence for the use of an amlodipine-perindopril combination. *Medicographia* 2009; 31: 43–50.
10. Jadhav U. Evaluation of efficacy and tolerability of perindopril and amlodipine combination in the management of patients with moderate-to-severe hypertension in India. Poster presentation at the 23rd Annual Scientific Meeting of the American Society of Hypertension. New Orleans, LA, May 14–17. *J Clin Hypertens* 2008. Abstr.
11. С.В.Мальчикова, Е.И.Тарловская. Диспергируемая лекарственная форма Престариума А в лечении артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2014; 4: 52–4. / S.V.Mal'chikova, E.I.Tarlovskaia. Dispergiruemaia lekarstvennaia forma Prestariuma A v lechenii arterial'noi gipertenzii. Sistemnye gipertenzii. 2014; 4: 52–4. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Минина Елена Станиславовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ

Андреевская Елена Михайловна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ

В прошлом номере журнала «Системные гипертензии» (№4, 2014 г.) была опубликована статья «Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ» (авторы – А.Н.Рогоза, В.С.Кавешников, И.А.Трубачева, В.Н.Серебрякова, А.Р.Заирова, Ю.В.Жернакова, Е.В.Ощепкова, Р.С.Карпов, И.Е.Чазова).

В порядке авторов статьи была допущена ошибка.

Правильный порядок авторов: А.Н.Рогоза, А.Р.Заирова, Ю.В.Жернакова, Е.В.Ощепкова, И.Е.Чазова, И.А.Трубачева, В.С.Кавешников, В.Н.Серебрякова, Р.С.Карпов

Приносим коллективу авторов наши извинения.

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, применявшиеся 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 на рисунках, 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 ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»). Пример: Plewan A, Lehmann G, Ndrepera G et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом. Журнал: Eur Heart J 1987; 8: 103–13. Книга: М: Медиасфера, 2009; с. 34–59.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В» («In»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

6. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

7. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

8. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

9. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и указывать 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.