

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Винсент Ван Гог, 1889

Том 12 | №3 | 2015

В номере

Расширение возможностей комбинированной терапии артериальной гипертензии

Фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии ПИФАГОР IV

Гендерные различия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии

Радиочастотная денервация почечных артерий

Артериальная гипертензия у пациентов с избыточной массой тела



Системные Гипертензии

2015, Том 12, №3

**Sistemnye gipertenzii =
Systemic Hypertension**

2015, Vol. 12, No. 3

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@hmpm.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. Баринава

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.

Рег. 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.hmpm.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.	Olga 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
Галевич 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.	Yuriy 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.	Yuriy 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

■ МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Мнение экспертов РМОАГ: фиксированная комбинация препаратов азилсартана медоксомил и хлорталидон – расширение возможностей комбинированной терапии артериальной гипертонии

И.Е.Чазова, Ю.А.Карпов, И.И.Чукаева, О.А.Кисляк, Ю.В.Жернакова,
Т.В.Мартынюк, А.Ю.Литвин

6

■ КАРДИОЛОГИЯ

Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертонией)

М.В.Леонова, Ю.Б.Белоусов, Л.Л.Штейнберг, Э.Э.Алимова, Е.П.Смирнова, Д.Ю.Белоусов
и группа исследователей (аналитическая группа исследования ПИФАГОР)

11

Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертонии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ)

Е.В.Ощепкова, Ю.А.Долгушева, Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова, С.А.Шальнова, Е.Б.Яровая,
О.П.Ротарь, А.О.Конради, С.А.Бойцов от имени участников исследования

19

Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии – реальный путь улучшения контроля артериального давления

Т.Е.Морозова, С.С.Андреев

25

Зависимость эффективности фозиноприла от исходного состояния структуры общих сонных артерий, внутрисосудистого кровотока и центральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией

Л.В.Мельникова, Л.Ф.Бартош, О.А.Гречишкина

30

Гендерные различия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и их взаимосвязь с гуморальными факторами у пациентов с артериальной гипертензией

Г.М.Дадашова

34

Радиочастотная денервация почечных артерий. Миф или реальность?

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

39

■ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Лечение артериальной гипертензии у пациентов с избыточной массой тела

В.Г.Кукес, Г.С.Аникин, Е.М.Андреевская, Е.А.Ашуркова

46

■ КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Первый российский опыт применения силденафила у больных идиопатической легочной гипертензией

З.Х.Дадачева, А.А.Белевская, М.А.Саидова, Н.М.Данилов, Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова

50

■ ОБЗОРЫ

Патогенетическая терапия хронической сердечной недостаточности: позиция торасемида

Н.Б.Перепеч

56

CONTENTS

EXPERT OPINION

Experts of RMSAH opinion: the fixed combination of azilsartan medoxomil and chlortalidone is broadening options of the combined therapy in patients with arterial hypertension

I.E.Chazova, Yu.A.Karpov, I.I.Chukaeva, O.A.Kislyak, Yu.V.Zhernakova, T.V.Martynuk, A.Yu.Litvin 6

CARDIOLOGY

The results of the pharmacoepidemiological study PIFAGOR IV concerning arterial hypertension (AH patients survey)

M.V.Leonova, Yu.B.Belousov, L.L.Shteinberg, E.E.Alimova, E.P.Smirnova, D.Yu.Belousov and group of researchers analytical group of PIFAGOR IV study 11

The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study)

E.V.Oshchepkova, Iu.A.Dolgusheva, Iu.V.Zhernakova, I.E.Chazova, S.A.Shal'nova, E.B.Iarovaia, O.P.Rotar', A.O.Konradi, S.A.Boitsov 19

Fixed dose combinations for the treatment arterial hypertension: the real way to improve control

T.E.Morozova, S.S.Andreev 25

Dependence of the efficiency of the initial state of fosinopril STRUCTURE common carotid arteries, intravascular blood flow and central hemodynamics at patients with ARTERIAL hypertension

L.V.Melnikova, L.F.Bartosh, O.A.Grechishkina 30

Gender differences renin-angiotensin-aldosterone system and its relation to humoral factors in patients with arterial hypertension

G.M.Dadashova 34

Radiofrequency denervation of renal arteries. Myth or reality?

V.A.Grigin, N.M.Danilov, Yu.G.Matchin, I.E.Chazova 39

METABOLIC DISTURBANCES

Treatment of hypertension in overweight patients

V.G.Kukes, G.S.Anikin, E.M.Andreevskaya, E.A.Ashurkova 46

CARDIOPULMONOLOGY

The first Russian experience of sildenafil application in patients with idiopathic pulmonary hypertension

Z.Kh.Dadacheva, A.A.Belevskaya, M.A.Saidova, N.M.Danilov, T.V.Martyniuk, I.E.Chazova 50

REVIEWS

Pathogenetic treatment of chronic heart failure: the role of torasemide

N.B.Perepech 56

Мнение экспертов РМОАГ: фиксированная комбинация препаратов азилсартана медоксомил и хлорталидон – расширение возможностей комбинированной терапии артериальной гипертензии

И.Е.Чазова¹, Ю.А.Карпов¹, И.И.Чукаева², О.А.Кисляк², Ю.В.Жернакова^{2,1}, Т.В.Мартынюк¹, А.Ю.Литвин¹

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

²ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉ juli001@mail.ru

Для цитирования: Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Чукаева И.И. и др. Мнение экспертов РМОАГ: фиксированная комбинация препаратов азилсартана медоксомил и хлорталидон – расширение возможностей комбинированной терапии артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 6–10.

Experts of RMSAH opinion: the fixed combination of azilsartan medoxomil and chlortalidone is broadening options of the combined therapy in patients with arterial hypertension

I.E.Chazova¹, Yu.A.Karpov¹, I.I.Chukaeva², O.A.Kislyak², Yu.V.Zhernakova^{2,1}, T.V.Martynuk¹, A.Yu.Litvin¹

¹A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, 15a;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉ juli001@mail.ru

For citation: Chazova I.E., Karpov Yu.A., Chukaeva I.I. et al. Experts of RMSAH opinion: the fixed combination of azilsartan medoxomil and chlortalidone is broadening options of the combined therapy in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 6–10.

Актуальность проблемы

Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, а также цереброваскулярных заболеваний (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и хронической болезни почек [1, 2]. По данным эпидемиологического исследования АГ в России, ЭССЕ-РФ, распространенность АГ в нашей стране составляет 44% [3]. Из всех пациентов с АГ 73% осведомлены о наличии у них заболевания, 50% принимают антигипертензивные препараты (АГП), однако доля пациентов, у которых достигнут контроль артериального давления (АД), составляет 23% [3]. Таким образом, проблема информированности пациентов об АГ, а также диагностики и лечения АГ остается актуальной.

Комбинированная терапия АГ

Во всех современных рекомендациях по лечению АГ отмечается большое значение комбинированной терапии для эффективного контроля АД [1, 2, 4]. В соответствии с рекомендациями монотерапия на старте лечения может быть выбрана только для пациентов с низким или средним риском, у больных с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений предпочтительна комбинация препаратов [1, 2, 4]. Учитывая высокую распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с АГ в России [5], неудивительно, что потребность в комбинированной терапии достаточно высока.

Частое назначение комбинаций АГП для лечения АГ практикующими врачами подтверждается в отечественных фармакоэпидемиологических исследованиях. Так, по данным исследования ПИФАГОР IV, в котором

изучалась практика назначения АГП в России, только около 30% врачей при лечении АГ используют монотерапию [6].

Предполагается, что большинству пациентов для контроля АД требуется комбинация как минимум из 2 препаратов [1, 2]. Это предположение подтверждается данными, полученными во многих крупных клинических исследованиях по лечению АГ. Так, в исследовании HOT два и более АГП получали 68% пациентов [7], в исследовании ASCOT-BPLA – 78% [8], в исследовании LIFE – 92% [9].

Высокая потребность в комбинированной терапии связана с тем, что в большинстве случаев к развитию АГ приводит несколько патофизиологических механизмов [1, 2, 10]. В связи с этим зачастую воздействия на одно звено патогенеза недостаточно для адекватного контроля АД [10]. В таких ситуациях применение комбинированной терапии позволяет, с одной стороны, добиться целевого АД, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов [11–13]. Метаанализ 42 исследований по лечению АГ свидетельствует о том, что сочетание АГП двух классов снижает АД примерно в 5 раз более эффективно, чем удвоение дозы стартового препарата [14].

При этом как в отечественных, так и в зарубежных рекомендациях по лечению АГ врачам рекомендуется в большинстве случаев отдавать предпочтение фиксированным комбинациям [1, 2, 4, 10, 12]. Это позволяет минимизировать количество назначаемых препаратов и, соответственно, повысить приверженность лечению. В рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) отмечается, что фиксированная комбинация является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД [1]. Интерес врачей к фиксированным комбинациям также нашел отражение в результатах фармакоэпидемиологических исследований: если по

результатам исследования ПИФАГОР III (2008 г.) фиксированные комбинации использовали 43% врачей [15], то по данным исследования ПИФАГОР IV (2015 г.) – уже 52% [6].

В соответствии с рекомендациями рациональная комбинация АГП должна соответствовать следующим условиям: взаимодополняющие механизмы действия, нацеленные на разные звенья патогенеза АГ; совместимая фармакокинетика; сглаживание одним компонентом комбинации негативных эффектов другого; отсутствие межлекарственного взаимодействия [1, 2, 10]. В рекомендациях по лечению АГ приводятся рациональные комбинации АГП с доказанной эффективностью. К таковым относятся комбинации средств, блокирующих эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина – БРА), и антагониста кальция или диуретика, а также комбинация β -адреноблокатора и диуретика [1, 2, 4].

Комбинированная терапия БРА и диуретиком

Всем требованиям, предъявляемым к рациональной комбинации, отвечает комбинация БРА и диуретика, что отмечено как российскими, так и зарубежными рекомендациями по лечению АГ [1, 2, 4]. В Европейских рекомендациях по лечению АГ [4] подчеркивается доказательная база комбинации БРА и диуретика: исследования SCOPE [16] и LIFE [9], в которых эта комбинация позволила существенно снизить риск инсульта у пациентов с АГ.

В отечественной практике совместное назначение этих препаратов достаточно распространено. Так, по данным исследования ПИФАГОР-IV [6], эту комбинацию применяют 28% врачей, что делает ее второй по популярности комбинацией АГП после сочетания ИАПФ и диуретиков.

В Российских рекомендациях по лечению АГ РМОАГ (4-й пересмотр) [1] впервые в международной практике написания подобных рекомендаций были сформулированы преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций АГП. В соответствии с рекомендациями комбинация БРА и диуретика может быть отдано предпочтение у достаточно широкого круга пациентов [1]. К ним относятся пациенты с АГ в сочетании с хронической сердечной недостаточностью, диабетической и недиабетической нефропатией, микроальбуминурией, гипертрофией левого желудочка, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, а также пожилые пациенты с АГ, пациенты с изолированной систолической АГ и кашлем при приеме ИАПФ. Наряду с комбинацией БРА и антагониста кальция это наибольшее количество преимущественных показаний среди всех рациональных комбинаций для лечения АГ [1].

Азилсартана медоксомил – новый представитель класса БРА

Азилсартана медоксомил (Эдарби) был зарегистрирован в России в феврале 2014 г. [17]. По данным экспериментальных исследований, азилсартан характеризуется наиболее прочным и длительным связыванием с рецептором ангиотензина II 1-го типа по сравнению с другими представителями класса [18]. Клинические исследования подтвердили, что это фармакологическое свойство обеспечивают азилсартану преимущества в антигипертензивном эффекте. Так, в прямых сравнительных исследованиях было показано, что азилсартан более эффективно снижает АД, чем другие представители группы БРА: олмесартан, валсартан, а также ИАПФ рамиприл [19]. При этом большая эффективность была подтверждена не только при клиническом измерении АД, но и по данным 24-часового мониторинга. Азилсартан обеспечивал надежный контроль АД в пределах нормальных значений в течение суток после приема.

Помимо влияния на АД в экспериментальных исследованиях азилсартана были выявлены и другие благоприятные эффекты этого препарата. В частности, для азилсартана в исследованиях на животных были получены данные о способности повышать чувствительность тка-

ней к инсулину [20]. Было показано, что азилсартан в большей степени, чем кандесартан, снижает концентрации глюкозы и жирных кислот в крови у мышей. Кроме того, азилсартан снижает массу жировой ткани и размеры адипоцитов, повышает экспрессию γ -рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом и адипонектина [20]. Все эти данные свидетельствуют о том, что азилсартан может быть эффективен в лечении пациентов с нарушениями углеводного обмена не только за счет снижения АД, но и благодаря своим метаболическим эффектам [20].

История применения диуретика хлорталидона в лечении АГ

Хотя диуретик хлорталидон начал использоваться с 1960-х годов и нашел достаточно широкое применение в лечении АГ по всему миру [21], на настоящий момент этот препарат очень ограниченно представлен в клинической практике в России. Хлорталидон – тиазидоподобный диуретик I поколения, механизм его действия заключается в подавлении реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек, что увеличивает выведение ионов Na^+ , Cl^- и воды [21]. Этот препарат обладает некоторыми фармакологическими особенностями, которые отличают его от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.

В частности, хлорталидон характеризуется длительным периодом полувыведения (около 40 ч), с чем связана большая продолжительность его действия – 24–48 ч. При этом, по данным метаанализа, антигипертензивный эффект хлорталидона примерно в 1,5–2 раза превышает эффект соответствующих дозировок гидрохлортиазида (ГХТ) [22].

Хлорталидон стал одним из первых препаратов, которые использовались в исследованиях по изучению эффективности антигипертензивной терапии. В частности, хлорталидон изучался в таких исследованиях, как MRFIT [23] и SHEP [24]. Во всех этих исследованиях было выявлено снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ при терапии хлорталидоном.

Наиболее поздним исследованием этого препарата является ALLHAT [25], в которое были включены 33 357 пациентов и в котором хлорталидон сравнивался с амлодипином и лизиноприлом в лечении пациентов с АГ высокого риска. В этом исследовании хлорталидон не уступил более новым АГП по влиянию на частоту развития первичной конечной точки: смерть от ишемической болезни сердца и нефатальный острый инфаркт миокарда. Однако были выявлены различия между режимами лечения по другим сердечно-сосудистым исходам. Так, в группе пациентов, получавших хлорталидон, риск развития хронической сердечной недостаточности был существенно ниже, чем в группе пациентов, получавших амлодипин и лизиноприл [25].

Исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации препаратов азилсартана медоксомил и хлорталидон

Результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что комбинация препаратов азилсартана медоксомил и хлорталидона обладает выраженным антигипертензивным эффектом.

В ходе специально спланированного исследования для подбора наиболее эффективного сочетания дозировок азилсартана медоксомила и хлорталидона было выявлено, что оптимальными сочетаниями дозировок являются 40 мг азилсартана медоксомила и 12,5 или 25 мг хлорталидона [26]. В течение 8 нед терапии пациентов с исходным систолическим АД (САД) 160–190 мм рт. ст. эти дозировки позволили снизить САД на 37 и 40 мм рт. ст. соответственно.

Гипотеза о том, что азилсартана медоксомил в сочетании с хлорталидоном будет более эффективен в снижении АД, чем в сочетании с ГХТ, была проверена в прямом сравнительном исследовании [27]. В исследование были включены 609 пациентов с САД 160–190 мм рт. ст., которые были рандомизированы для лечения азилсартана медоксомилом в дозировке 40 мг в комбинации с хлорталидоном или ГХТ в

дозировке 12,5 мг. При необходимости дозировка диуретика могла быть удвоена. В результате было выявлено, что азилсартана медоксомил в сочетании с хлорталидоном оказывал более выраженный эффект, чем в сочетании с ГХТ: снижение САД по данным клинического измерения после 10 нед лечения составило 38 и 33 мм рт. ст. соответственно [27].

В ходе двойного слепого рандомизированного многоцентрового исследования продолжительностью 12 нед сравнивалась эффективность в снижении АД комбинаций азилсартана медоксомила с хлорталидоном и олмесартана медоксомила с ГХТ. В исследование был включен 1071 пациент с САД 160–190 мм рт. ст. В результате было выявлено, что комбинация азилсартана медоксомила с хлорталидоном 40/25 мг превосходила комбинацию олмесартана медоксомила с ГХТ в снижении САД и диастолического АД по данным как клинического измерения, так и суточного мониторинга АД (СМАД) [28].

При этом в течение 12 нед лечения комбинацией азилсартана медоксомила и хлорталидона 40/25 мг по данным клинического измерения среднее снижение САД составило 43 мм рт. ст., диастолического АД – 19 мм рт. ст. По данным СМАД терапия привела к снижению САД на 34 мм рт. ст., диастолического АД – на 19 мм рт. ст. При этом доля пациентов, достигших целевых цифр САД (менее 140 мм рт. ст.), составила 85%. Комбинация азилсартана медоксомила с хлорталидоном снижала АД более выражено, чем комбинация олмесартана медоксомила с ГХТ, в каждый час 24-часового интервала между приемом препаратов, согласно данным СМАД. Выраженный антигипертензивный эффект и преимущество в снижении АД комбинации азилсартана медоксомила и хлорта-

лидона сохранялись в течение продолженного периода наблюдения до 52 нед [29].

Заключение

Как показывают фармакоэпидемиологические исследования, роль комбинированной терапии в лечении АГ становится все более важной и все больше врачей отдают предпочтение фиксированным комбинациям АГП для лечения АГ. Это связано с тем, что фиксированные комбинации не только позволяют повысить эффективность антигипертензивной терапии, но и улучшают приверженность.

Учитывая, что проблема контроля АД у пациентов с АГ по-прежнему остается актуальной, новые фиксированные комбинации АГП могут представлять интерес для врачей.

В частности, интерес может представлять появление фиксированной комбинации азилсартана медоксомила и хлорталидона. Эта комбинация продемонстрировала выраженный антигипертензивный эффект в исследованиях по данным как клинического измерения АД, так и СМАД, а также позволила достичь целевых цифр АД у значительной доли пациентов. Кроме того, эта фиксированная комбинация содержит диуретик хлорталидон, который, несмотря на большую доказательную базу в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ, ранее был очень ограниченно доступен для врачей в России.

При этом, безусловно, необходимо проведение исследований данной фиксированной комбинации в повседневной практике лечения АГ в России для изучения ее эффективности и безопасности в группах пациентов с разными клиническими характеристиками.

Литература/References

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii (RMOAG), Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov (VNOK). Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetyrtiy peresmotr). Systemnye gipertenzii. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
2. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». Рабочая группа по подготовке текста: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Кардиологический вестн. 2015; 1: 5–30. / Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii». Rabochaia gruppya po podgotovke teksta: Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Kardiologicheskii vestn. 2015; 1: 5–30. [in Russian]
3. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14. / Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A. i dr. ot imeni uchastnikov issledovaniia ESSE-RF. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2014; 13 (4): 4–14. [in Russian]
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31 (7): 1281–357.
5. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska razvitiia seredchno-sosudistykh zabolevanii v rossiiskoi populatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
6. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Д. и др. Результаты эпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. Рос. кардиол. журн. 2015; 1 (117): 59–66. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.D. i dr. Rezultaty epidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii PIFAGOR IV: priverzhennost' vrachei. Ros. kardiolog. zhurn. 2015; 1 (117): 59–66. [in Russian]
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755–62.
8. 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 randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
9. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S et al. 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.
10. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2010; 7 (2): 6–10. / Chazova I.E., Ratova L.G. Kombinirovannaiia terapiia u patsientov s arterial'noi gipertoniei. Systemic Hypertension. 2010; 7 (2): 6–10. [in Russian]
11. Кисляк О.А., Похильченко М.В., Шелудько Ю.В. и др. Рациональный подход к назначению комбинированной терапии при артериальной гипертензии: современные рекомендации и собственный опыт. Кардиология. 2014; 6: 81–5. / Kisliak O.A., Pokhil'chenko M.V., Shelud'ko Yu.V. i dr. Ratsional'nyi podkhod k naznacheniiu kombinirovannoi terapii pri arterial'noi gipertenzii: sovremennyye rekomendatsii i sobstvennyi opyt. Kardiologiya. 2014; 6: 81–5. [in Russian]
12. Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии. РМЖ. Кардиология (Прил.). 2010; 22: 1290–7. / Karpov Yu.A. Novyye rekomendatsii po arterial'noi gipertenzii RMOAG/VNOK 2010 g.: voprosy kombinirovannoi terapii. RMZh. Kardiologiya (Pril.). 2010; 22: 1290–7. [in Russian]
13. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиеридзе Д.В. и др. Стратегия антигипертензивной терапии у пожилых больных артериальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Системные гипертензии. 2012; 9 (3): 39–47. / Chazova I.E., Martyniuk T.V., Nebieridze D.V. i dr. Strategiya antigipertenzivnoi terapii u pozhylykh bol'nykh arterial'noi gipertenziei s vysokim riskom seredchno-sosudistykh oslozhnenii. Systemic Hypertension. 2012; 9 (3): 39–47. [in Russian]
14. Wald D, Law M, Morris J 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.
15. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека. 2009; 12: 114–9. / Leonova M.V., Belousov D.Yu., Shteinberg L.L. i dr. Analiz vrachebnoi praktiki provedeniia antigipertenzivnoi terapii v Rossii (po dannym issledovaniia PIFAGOR III). Farmateka. 2009; 12: 114–9. [in Russian]
16. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21: 875–86.
17. Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Остроумова О.Д. и др. от имени экспертов Российского медицинского общества артериальной гипертензии (РМОАГ). Азилсартана медоксомила – расширение возможностей в улучшении контроля артериального давления. Системные гипертензии. 2014; 11 (3): 95–8. / Chazova I.E., Karpov Yu.A., Ostroumova O.D. i dr. ot imeni ekspertov Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva arterial'noi gipertonii (RMOAG). Azilsartana medoksomila – rasshirenie vozmozhnostei v uluchshenii kontrolya arterial'nogo davleniia. Systemic Hypertension. 2014; 11 (3): 95–8. [in Russian]

18. Чукаева И.И., Ахматова Ф.Д. Новые возможности в лечении артериальной гипертонии. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (12): 64–7. / Chukaeva I.I., Akhmatova F.D. Novye vozmozhnosti v lechenii arterial'noi gipertonii. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (12): 64–7. [in Russian]
19. Остроумова О.Д. Азилсартан – новый представитель класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II. *Кардиология*. 2014; 9: 65–71. / Ostroumova O.D. Azilsartan – novyi predstavitel' klassa blokatorov retseptorov k angiotenzinu II. *Kardiologiya*. 2014; 9: 65–71. [in Russian]
20. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину II азилсартана медоксомила в лечении артериальной гипертонии у пациентов с метаболическими нарушениями. *Системные гипертензии*. 2014; 11 (4): 58–61. / Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. Vozmozhnosti novogo blokatora retseptorov k angiotenzinu II azilsartana medoksomila v lechenii arterial'noi gipertonii u patsientov s metabolicheskimi narusheniyami. *Systemic Hypertension*. 2014; 11 (4): 58–61. [in Russian]
21. Карпов Ю.А. Комбинированная гипотензивная терапия – путь к достижению целевого уровня артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2013; 1: 20–4. / Karpov Yu.A. Kombinirovannaya gipotenzivnaya terapiya – put' k dostizheniiu tselevogo urovnia arterial'nogo davleniia u patsientov s arterial'noi gipertoniei. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2013; 1: 20–4. [in Russian]
22. Carter B, Ernst M, Cohen J. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004; 43: 4–9.
23. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Circulation* 1990; 82: 1616–28.
24. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
25. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
26. Sica D, Bakris G, White W et al. Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 284–92.
27. Bakris G, Sica D, White W et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med* 2012; 125: 1229.e1–1229.e10.
28. Cushman W, Bakris G, White W et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 310–8.
29. Kupfer S, Neutel J, Cushman W et al. Comparison of long-term safety of fixed-dose combinations azilsartan medoxomil/chlorthalidone versus olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2012; 30 (e-Suppl. 1): e161–e162.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Карпов Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по науке ФГБУ РКНПК, вице-президент РМОАГ

Чукаева Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии №2 Московского факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: juli001@mail.ru

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, рук. лаб. нарушения сна ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертонией)

М.В.Леонова^{✉1}, Ю.Б.Белоусов^{1,2}, Л.Л.Штейнберг¹, Э.Э.Алимова¹, Е.П.Смирнова¹, Д.Ю.Белоусов² и группа исследователей (аналитическая группа исследования ПИФАГОР)

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

Материал и методы. Проспективное фармакоэпидемиологическое многоцентровое исследование (ПИФАГОР IV). Проводился опрос пациентов с АГ с помощью специально разработанных анкет. Сбор анкет проводился в период с февраля по июль 2013 г. Валидными признаны 2533 анкеты из 52 городов и населенных пунктов России.

Результаты. 80% больных постоянно принимают АГП; 32,8% – получают монотерапию; 38,6% – комбинацию из 2 АГП; 28,4% – комбинацию 3 АГП и более. Среднее количество АГП на 1 пациента составило 2,02. Структуру АГП составили 5 рекомендованных классов препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (доля 27,8%), β-адреноблокаторы – β-АБ (21,7%), диуретики (15,7%), антагонисты кальция – АК (11,3%) и блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА (10,7%), фиксированные комбинации (ФК) – 10,8%. Доли дополнительных классов препаратов центрального действия – 2,3%; доля α-АБ – 0,1%. Среди ИАПФ наибольшие доли имеют 3 препарата: эналаприл (доля 33,6%), периндоприл (16%), лизиноприл (13%). В классе β-АБ наибольшие доли имеют 2 препарата – бисопролол (доля 64,4%), метопролол в лекарственных формах обычного и модифицированного высвобождения (суммарная доля 21,4%). В структуре класса диуретиков лидирует индапамид в обычной и ретардной лекарственных формах (суммарная доля 75%). В классе АК наибольшую долю имеет амлодипин (55,8%). В классе БРА наибольшая доля у лозартана (55,4%). Класс препаратов центрального действия представлен моксонидином (доля 66%), метилдопой (17%) и клофелином (5%). Среди ФК 76% представлены комбинациями на основе диуретиков и 24% – комбинациями на основе АК. Доля оригинальных препаратов в структуре АГП – 38,3%. Средний уровень артериального давления (АД) у больных составил 140,4/86,4 мм рт. ст., целевой уровень АД имели 50,2% пациентов. Высокая комплаентность по опроснику Мориски–Грина отмечалась в 32% случаев, плохая – в 49%.

Выводы. В структуре АГП отмечены уменьшение доли ИАПФ и увеличение доли БРА, а также доли ФК. Однако снизилась эффективность лечения пациентов с АГ как по среднему уровню АД и достижению целевого АД, так и среднему количеству АГП.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, артериальная гипертония, антигипертензивные препараты, комплаентность.

✉anti23@mail.ru

Для цитирования: Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертонией). Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 11–18.

The results of the pharmacoepidemiological study PIFAGOR IV concerning arterial hypertension (AH patients survey)

M.V.Leonova^{✉1}, Yu.B.Belousov^{1,2}, L.L.Shteinberg¹, E.E.Alimova¹, E.P.Smirnova¹, D.Yu.Belousov² and group of researchers analytical group of PIFAGOR IV study

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University 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 Basmannaia, 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 (AHD) usage in clinical practice.

Material and methods. The prospective pharmacoepidemiological multicenter study (PIFAGOR IV). We interrogated AH patients using special prepared questionnaires. The collection of questionnaires took place from February to July, 2013. The study included 2533 valid questionnaires from 52 cities and towns of Russia.

Results. 80% of the patients regularly take AHD; 32.8% of patients receive monotherapy, 38.6% receive two AHD combinations, 28.4% – 3 or more AHD combinations. The average number of AHD was 2.02 per patient. The structure of AHD consisted of 5 recommended classes: ACE inhibitors (27.8%), β-adrenergic receptor blocking agents (21.7%), diuretics (15.7%), calcium antagonists (11.3%) and angiotensin II receptor blockers (10.7%), fixed combination – 10.8%. Additional proportion of classes: central-acting agents – 2.3% and α-adrenoceptor blocking agents – 0.1%. Among the ACE inhibitors the main share had 3 drugs: enalapril (33.6%), perindopril (16%), and lisinopril (13%). In β-blockers class the main share had 2 drugs – bisoprolol (64.4%), and usual form of release and modified release dosage form of metoprolol (the total share 21.4%). Indapamide of standard and retard form took the first place in the structure of diuretics (the total share 75%). In calcium antagonists class the main share had amlo-dipine (55.8%). The main drug in ARBs II was losartan (55.4%). Central-acting agent class was consisted of moxonidine (66%), methylodopa (17%) and clonidine (5%). For about 76% of cases were presented by combinations containing diuretics and 24% – by combinations containing calcium antagonists among the fixed combinations. The proportion of original drugs in the structure of AHD was 38.3%. The average BP level in patients was 140.4/86.4 mm Hg and the blood pressure targets were determined in 50.2% of cases. A high degree of compliance according to the Morisky-Green test indicated in 32%, low compliance – in 49% of cases.

Conclusions. We noted the reduction of ACE inhibitors proportion and increase of ARBs II proportion, increase of fixed combinations in the structure of AHD. However, we noticed the decrease of the treatment efficacy in patients with AH using average BP level and achievement of the target BP, as well as the average number of AHD.

Key words: pharmacoepidemiology, arterial hypertension, antihypertensive agents, compliance.

✉anti23@mail.ru

For citation: Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L. et al. The results of the pharmacoepidemiological study PIFAGOR IV concerning arterial hypertension (AH patients survey). Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 11–18.

В XXI в. артериальная гипертония (АГ) остается наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием и не имеет тенденций к снижению проблем, связанных с профилактикой и лечением.

В России решению проблемы борьбы с АГ посвящена целевая Федеральная программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», в рамках которой проводится работа по повышению охвата и мотивации пациентов к терапии АГ. В рамках данной программы проводился эпидемиологический мониторинг 2003–2010 гг., по результатам которого распространенность АГ в России остается высокой – 39,7%, частота приема антигипертензивных препаратов (АГП) в популяции возросла до 66,1%, а эффективность терапии АГ в популяции составляет 23,9% [1].

Для изучения особенностей фармакотерапии АГ в реальной практике в России проводится фармакоэпидемиологическое исследование ПИФАГОР. Первое исследование было проведено в 2001–2002 гг. (ПИФАГОР I–II), II этап – в 2008 г. (ПИФАГОР III), результатами которых была оценка структуры и особенностей применяемых АГП, результативности терапии и обеспеченности АГП в реальной практике [2]. За прошедшее время были пересмотрены международные и национальные рекомендации по лечению АГ (Европейское общество кардиологов, 2009; Всероссийское научное общество кардиологов, 2010), нацеленные на применение более активной фармакотерапии с более широким применением комбинаций АГП с учетом новых данных доказательной медицины в области изучения АГ [3, 4].

Для изучения реальной практики лечения лиц с АГ в 2013 г. был инициирован новый этап фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV.

Материал и методы исследования

Дизайн фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV основан на опросе врачей и пациентов с АГ. Опрос больных АГ проводился через врачей в лечебно-профилактических учреждениях разных регионов России с помощью специально разработанных анкет, включающих вопросы об особенностях применения АГП. Анкеты поступали с января по июль 2013 г. из 52 городов страны; списки городов и руководителей исследовательских групп, участвовавших в сборе анкет, опубликованы ниже.

Валидными для обработки были признаны 2533 анкеты лиц с АГ.

Больные – 49% получили анкету у терапевта; 38% – у кардиолога; 13,5% – у специалистов другого профиля. Пациенты – 38% заполняли анкету, находясь в стационаре; 51% – поликлинике; 6,4% – дома.

Средний возраст опрошенных составил 59,2 года (от 16 до 92 лет), 11% были старше 70 лет; мужчин – 30%, женщин – 68%; 2% не указали пол. По уровню образования: 19% больных имели среднее; 39% – среднее специальное и 34% – высшее образование.

Анализ длительности анамнеза АГ среди опрошенных пациентов показал, что 69% имеют стаж заболевания бо-

лее 5 лет. Почти 90% опрошенных лиц с АГ знают о наличии у них факторов риска (ФР) и сопутствующих состояний: 38,5% пациентов имеют более 1 ФР; 11,6% – 3 ФР и более. Наиболее частыми ФР были избыточная масса тела 50,1% и гиперхолестеринемия – 49,2% (табл. 1).

При расчете средний индекс массы тела составил 30,1 кг/м², причем только 17,3% больных имели нормальный индекс массы тела. Наиболее частыми осложнениями АГ у опрошенных пациентов были гипертонические кризы, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность. При сравнении характеристик лиц, участвовавших в опросе, с аналогичными данными в 2008 г. (ПИФАГОР III) доли пациентов с осложнениями и ФР существенно не изменились, кроме доли больных с избыточной массой тела (50,1% против 57% в 2008 г.).

Результаты

Главное место в анкете занимали вопросы о характере антигипертензивной терапии (АГТ) больных АГ. По сравнению с 2008 г. доля пациентов, постоянно получающих АГП и принимающих «по потребности», не изменилась – 80,6% (против 79%) и 19,2% (против 20%) соответственно. Вместе с тем распределение больных по количеству принимаемых АГП претерпело негативные изменения: монотерапию получают 32,8% (против 26% в 2008 г.), комбинацию из 2 препаратов – 38,6% (против 37% в 2008 г.), комбинации 3 АГП и более – только 28,4% (против 37% в 2008 г.). В результате среднее количество АГП на 1 больного уменьшилось до 2,02 против 2,22 в 2008 г.

Общее количество АГП по международному непатентованному наименованию (МНН) составило 80 и 187 торговых наименований.

Структура принимаемых пациентами АГП представлена 5 основными классами: ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторами (β-АБ), диуретиками, антагонистами кальция (АК), блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА); рис. 1.

Лидирующее место занимают ИАПФ, однако в сравнении с данными 2002 и 2008 г. относительная доля ИАПФ продолжает уменьшаться – до 27,8% (против 40 и 33% соответственно), что связано с увеличением доли класса БРА (почти в 3 раза); рис. 2.

Таким образом, суммарная доля препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), составляет 38,5% (против 33,2% в 2008 г.). Сохраняется большая доля класса β-АБ в общей структуре классов АГП, что оправдывается высокой частотой сопутствующей ИБС у лиц с АГ. Доли диуретиков и АК продолжают уменьшаться. Обращает внимание существенный рост доли фиксированных комбинаций (ФК) в структуре АГП.

Аналогичные тенденции отмечаются в частоте применения основных классов АГП: частота использования ИАПФ снизилась до 51,4% на фоне увеличения частоты применения БРА; таким образом, общая частота использования блокаторов РААС – 71,2% (в сравнении с 75% в

Таблица 1. Информированность больных АГ о наличии ФР и осложнений АГ

Осложнения АГ	Частота, %	ФР	Частота, %
• гипертонический криз	51,1	• избыточная масса тела	50,1
• стенокардия	39,5	• повышенный холестерин	49,2
• сердечная недостаточность	29,1	• сахарный диабет	21,8
• инфаркт миокарда	16,9	• подагра	7,9
• инсульт	8,4	• отсутствуют	7,7
• почечная недостаточность	6,9	• не знают	9,4
• кровоизлияние в сетчатку глаза	6,7		
• не знают	15,3		

Рис. 1. Общая структура классов АГП.

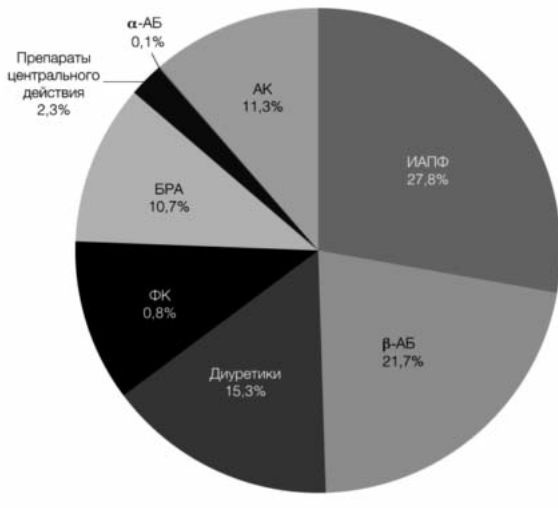


Рис. 2. Сравнение долей разных классов АГП (%).

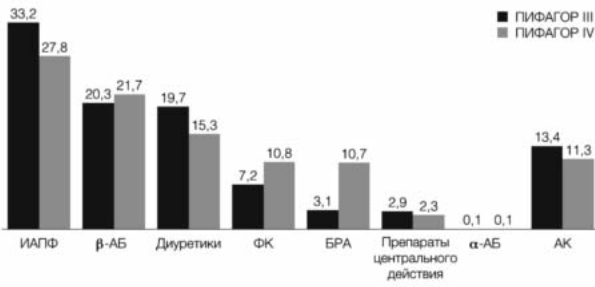


Рис. 3. Сравнение частоты назначения разных классов АГП (%).

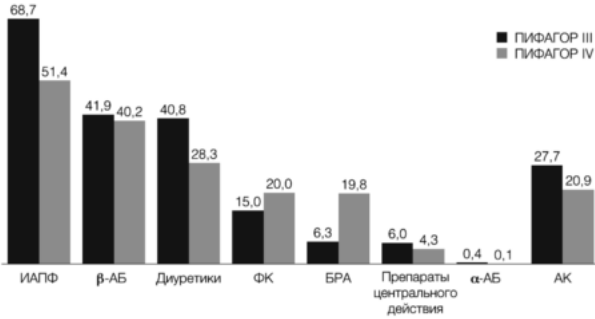


Рис. 4. Структура препаратов класса ИАПФ.

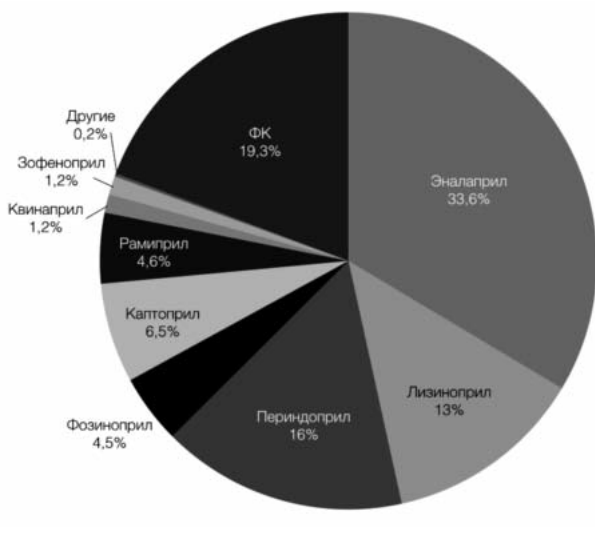


Рис. 5. Сравнение долей препаратов внутри класса ИАПФ (%).

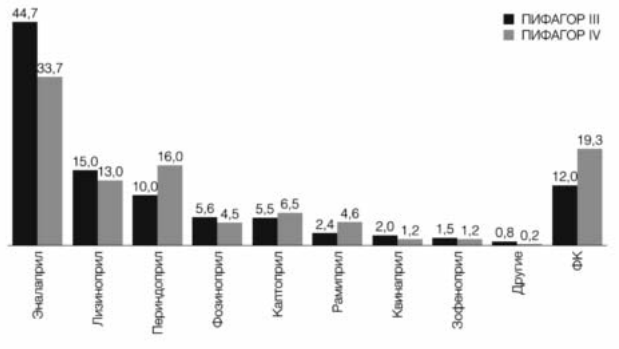


Рис. 6. Структура препаратов класса β-АБ.

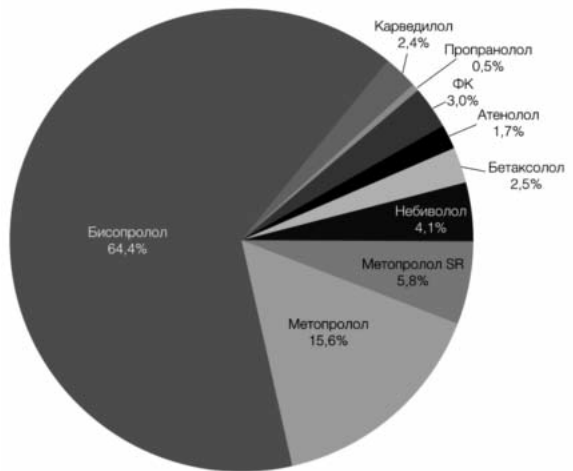


Рис. 7. Сравнение долей препаратов внутри класса β-АБ (%).

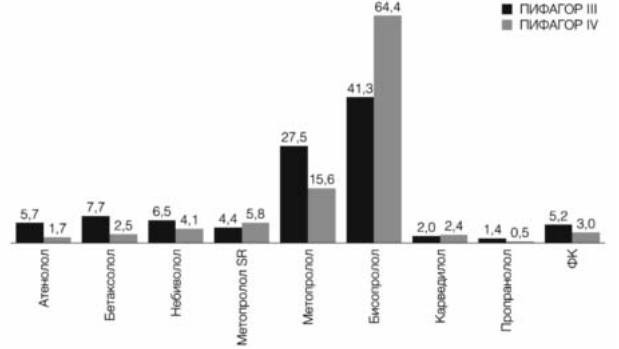


Рис. 8. Структура препаратов класса диуретиков.

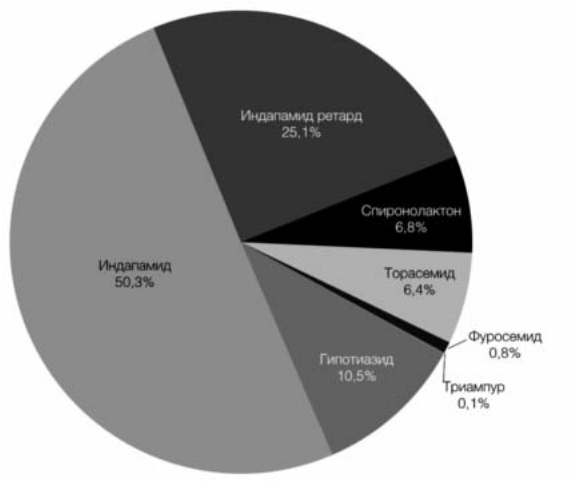


Рис. 9. Сравнение долей препаратов внутри класса диуретиков (%).



Рис. 10. Структура препаратов класса АК.

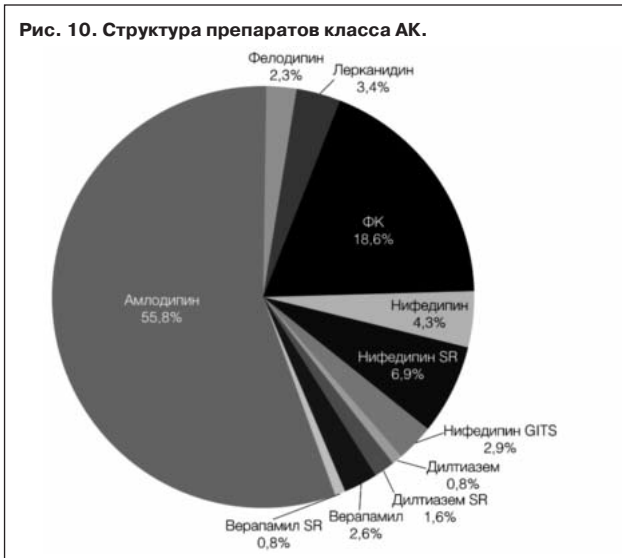


Рис. 11. Сравнение долей препаратов внутри класса АК (%).

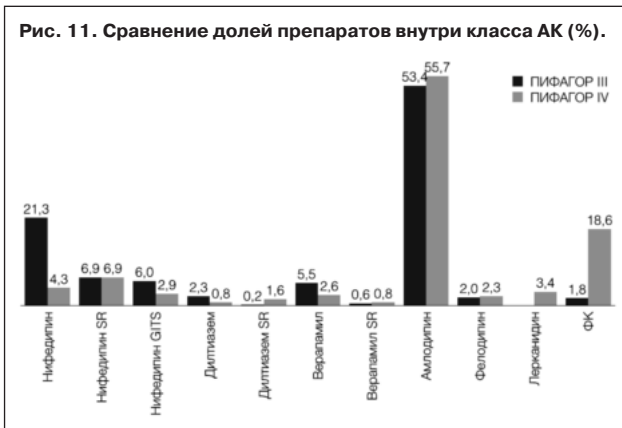


Рис. 12. Структура препаратов класса БРА.



2008 г.). Частота применения β -АБ осталась прежней и практически совпадает с частотой ассоциации стенокардии у больных АГ (39,5%). Частота использования диуретиков и АК имеет тенденцию к уменьшению. Отмечается увеличение частоты применения ФК АПФ (рис. 3).

Структура применяемых пациентами с АГ ИАПФ представлена 11 препаратами и 10 ФК; всего – 60 торговых наименований. Основная доля принадлежит эналаприлу – 33,7% (против 44,7% в 2008 г.), который представлен 7 торговыми названиями, самые частые из них – Эналаприл (14,5%) и Энап (12,6%). Второе и третье место занимают периндоприл и лизиноприл (рис. 4).

Доли фозиноприла, рамиприла и каптоприла составляют 5–6%; другие препараты класса ИАПФ применяются больными редко (их доли не более 1,2%). Необходимо отметить, что в сравнении с данными 2008 г. доля периндоприла возросла в 1,5 раза, доля рамиприла – почти в 2 раза (рис. 5).

Существенно увеличилось место ФК – доля возросла до 19,3% (против 12% в 2008 г.); они представлены 12 торговыми названиями – 2/3 составляют комбинации с тиазидными диуретиками и 1/3 – с другими АПФ. Наиболее частые ФК, которые принимают пациенты, – Престанс (3,1%), Нолипрел (1,7%), Нолипрел форте (1,5%), Энап-Н (1,5%). Суммарная доля оригинальных препаратов среди ИАПФ, по данным опроса больных, составила 42,4%.

Класс β -АБ, по данным опроса пациентов, представлен 8 препаратами и 7 ФК; всего 36 торговых названий (рис. 6, 7).

Значительная доля принадлежит бисопрололу – 64,4%, что характеризуется существенным ростом в сравнении с 2008 г. Бисопролол представлен 13 торговыми наименованиями, из них 44% приходится на оригинальный препарат Конкор. Второй по значимости среди β -АБ – метопролол, представленный обычной лекарственной формой и формой с замедленным высвобождением (суммарная доля 21,4%). Наиболее частыми торговыми наименованиями метопролола являются Эгилек (доля 4,7%) и Беталок ЗОК (доля 2,1%). Такая трансформация структуры применяемых пациентами β -АБ является отражением последних данных доказательной медицины о роли бисопролола и метопролола CR/XL в терапии лиц с АГ и сопутствующей сердечной недостаточностью [5], доля которых в исследуемой популяции достигает 29%. Доли остальных препаратов класса β -АБ составляют 2–4%, а доля атенолола сократилась до 1,7% (против 5,7% в 2008 г.). ФК в классе β -АБ занимают 3% и наполовину представлены комбинацией атенолола и гипотиазида – Тенорик (0,6%); появились новые ФК – Лодоз и Небилонг АМ (доли по 0,2%). Суммарная доля оригинальных препаратов среди β -АБ, по данным опроса больных, составила 57,2%.

Класс диуретиков, по данным опроса пациентов, представлен 6 препаратами; всего больные используют 19 торговых названий (рис. 8).

Наибольшая и значимая доля среди диуретиков принадлежит индапамиду в обычной и ретардной лекарственных формах (суммарная доля 75%), что согласуется со значительной доказательной базой о его высокой антигипертензивной эффективности, органопротективных эффектах и метаболической нейтральности, а также о благоприятном влиянии на отдаленный прогноз больных АГ (рис. 9) [6–8].

В современных условиях индапамид представлен 10 препаратами; наибольшая доля у Индапамида и Индапамида ретард (47 и 16% соответственно), а частота применения – 10 и 3,4% соответственно. Почти вдвое уменьшилась доля гипотиазида, что может быть обусловлено его неблагоприятными метаболическими эффектами у больных АГ. Суммарная доля оригинальных препаратов среди диуретиков, по данным опроса больных, наименьшая и составила лишь 19,2%.

В группу диуретических средств, использующихся пациентами с АГ, попали такие препараты, как фуросемид, торасемид, спиронолактон, триампур (их суммарная доля

Рис. 13. Сравнение долей препаратов внутри класса БРА (%).



Рис. 14. Структура препаратов центрального механизма действия.

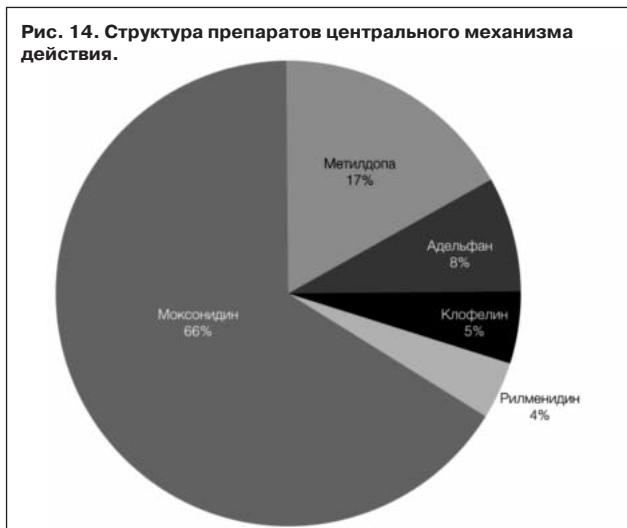


Рис. 15. Сравнение долей внутри класса препаратов центрального механизма действия (%).

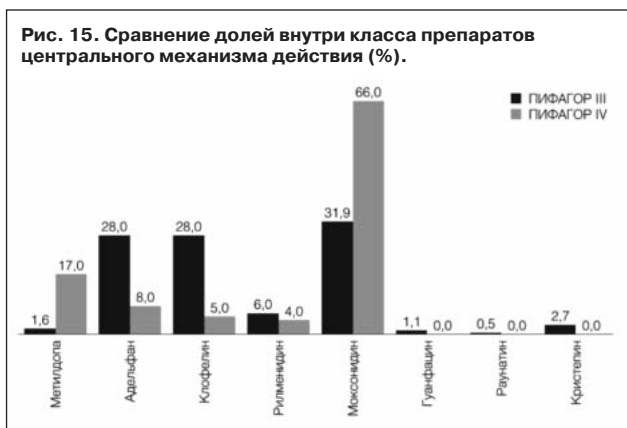
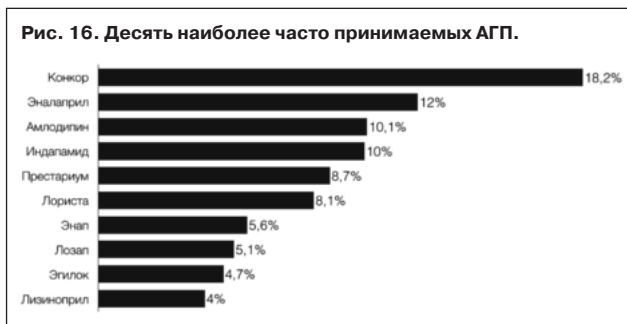


Рис. 16. Десять наиболее часто принимаемых АГП.



7,7%), которые не относятся к рекомендуемым для терапии АГ, но могут быть оправданы наличием у больных сопутствующей почечной или сердечной недостаточности.

Класс АК, по данным опроса пациентов, представлен 6 препаратами и 7 ФК; всего 42 торговых наименования (рис. 10).

Рис. 17. Структура ФК АГП.

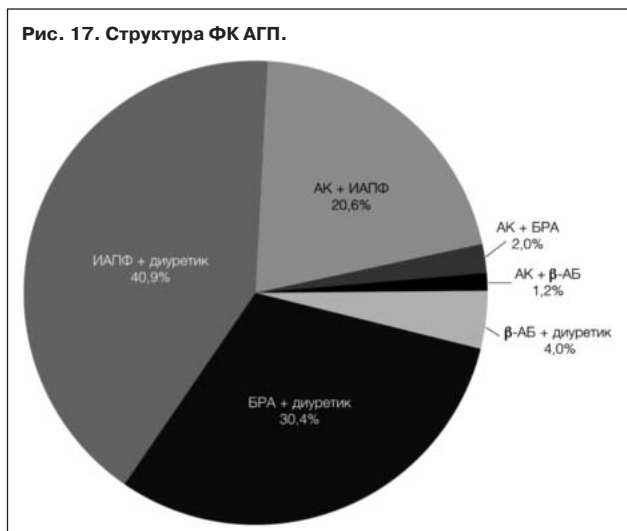


Рис. 18. Структура свободных комбинаций 2 АГП.

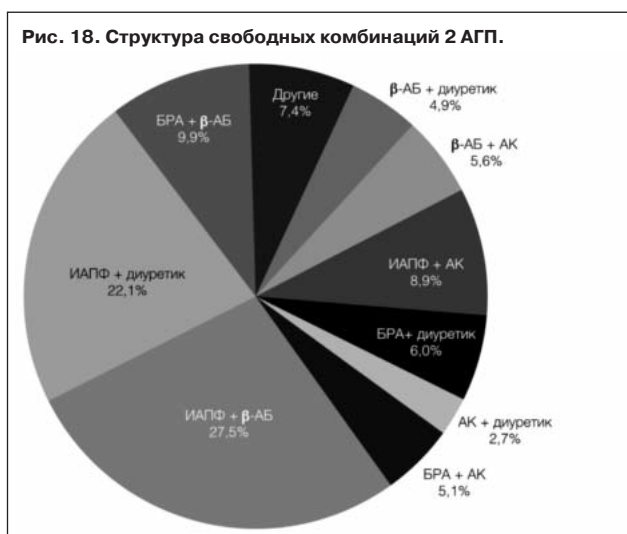
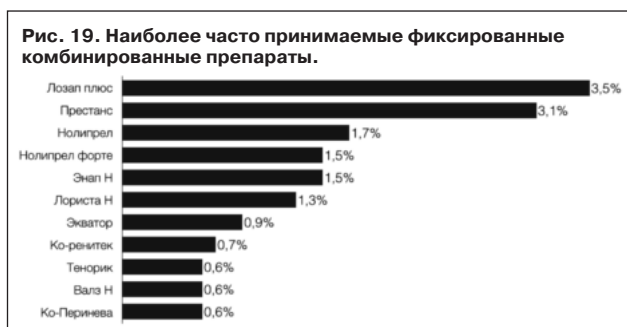


Рис. 19. Наиболее часто принимаемые фиксированные комбинированные препараты.



Половину всех препаратов класса АК продолжает удерживать амлодипин (доля 55,8%), что согласуется с большой доказательной базой по антигипертензивной и отдаленной эффективности препарата у больных АГ [9]. Среди 10 торговых наименований амлодипина наибольшую долю занимает отечественный генерик Амлодипин (доля 71%).

В настоящее время доля препаратов I поколения – нифедипина, верапамила и дилтиазема уменьшилась до 7,7%, а суммарная доля пролонгированных лекарственных форм (замедленного и контролируемого высвобождения) и АК пролонгированного действия возросла до 73,7% в сравнении с 2008 г. (рис. 11).

Вместе с тем суммарная доля ретардных лекарственных форм нифедипина имеет тенденцию к уменьшению и составляет 10% (против 13% в 2008 г.). Из новых препаратов доля лерканидипина составила 3,4%, а лацидипин не нашел применения среди опрошенных пациентов.

Таблица 2. Результаты эффективности монотерапии больных АГ

Классы АГП	Средний возраст, лет	Средний уровень систолического АД, мм рт. ст.	Средний уровень диастолического АД, мм рт. ст.	Частота достижения целевого АД, %	Доля комплаентных пациентов, %
ИАПФ (n=419; 50,4%)	57,1	136,6	84,8	55*	26,5
БРА (n=156; 19%)	57,4	133,8	83,1	53*	31,4
β-АБ (n=130; 15,6%)	55,8	137,7	85,5	68**	31,5
АК (n=59; 7%)	57,7	134,3	83	56	35,6
Диуретики (n=34; 4%)	58,6	134,2	82,4	71	29,4

* $p < 0,05$ – в сравнении ИАПФ и БРА с диуретиками; ** $p < 0,05$ – в сравнении β-АБ с БРА.

Таблица 3. Результаты эффективности лечения у больных АГ

Классы АГП	Средний уровень систолического АД, мм рт. ст.	Средний уровень диастолического АД, мм рт. ст.	Частота достижения целевого АД, %	Доля комплаентных пациентов, %
Монотерапия (n=832)	137,4	84,8	57	29,6
Комбинация 2 АГП (n=979)	138,9	85,3	51,1	31,7
Комбинация 3 АГП и более (n=722)	145,6	88,9	41,7**	35,2*

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ – в сравнении с монотерапией.

Значительная доля среди АК принадлежит комбинированным препаратам, она возросла почти в 10 раз (18,6% против 1,8% в 2008 г.). ФК на основе АК являются новым направлением среди комбинаций, не содержащих диуретики; они позволяют расширять дополнительные эффекты АГТ (антиатерогенные, вазопротективные). Наиболее частые – ФК АК с ИАПФ, например Престанс (3,1%). Суммарная доля оригинальных препаратов среди АК, по данным опроса больных, составила 27,4%.

Класс БРА представлен 13 препаратами, из которых 6 – ФК (рис. 12).

Лидирующее место занимают 2 препарата – лозартан и валсартан, применяющиеся пациентами как в монотерапии, так и в виде ФК (суммарная доля 67%). Причем доля лозартана возросла почти в 2 раза – 55,5% против 30,8% в 2008 г., что может объясняться появлением большого количества препаратов-генериков, среди которых наибольшую частоту применения у пациентов получили Лориста (8,1%) и Лозап (5,1%); рис. 13.

Всего торговых наименований препаратов в классе БРА оказалось 30; доля оригинальных препаратов существенно сократилась до 11,9% (против 55% в 2008 г.).

Место препаратов центрального механизма действия среди принимаемых пациентами АГП составляет 2,3%. Состав препаратов этого класса продолжает меняться: если в 2008 г. 59% занимали препараты I поколения (преимущественно клофелин, адельфан, кристепин), то в настоящее время их доля продолжает сокращаться до 30%, что компенсировано увеличением доли препаратов II поколения – агонистов имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин; доля 70% против 38% в 2008 г.); рис. 14, 15.

Вместе с тем, несмотря на отказ врачей от назначения «устаревших» препаратов центрального механизма действия, в российской практике еще остаются пациенты, продолжающие применять их для лечения АГ. По данным опроса, «устаревшие» препараты центрального действия принимали 33 больных (1,3% опрошенных лиц) средний возраст – 43 года, 10 из них имели осложнения (инфаркт миокарда, инсульт, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность).

Анализ 10 наиболее часто применяемых АГП среди опрошенных пациентов показал, что лидируют 2 препарата – Конкор (18,2%) и Эналаприл (12%; рис. 16); в сравнении с аналогичными данными 2008 г. их положение не изменилось.

Рис. 20. Характер рекомендаций врачей по лечению.

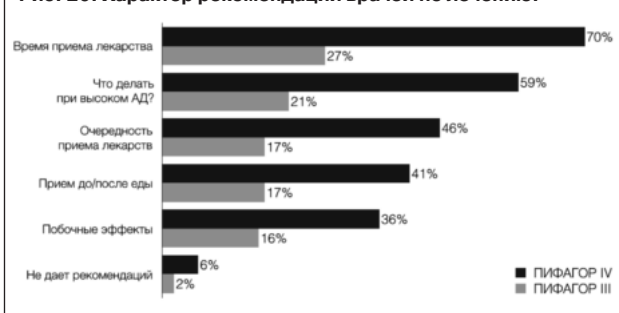
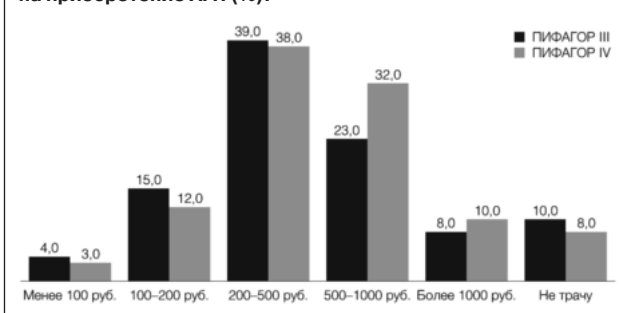


Рис. 21. Характеристика ежемесячных расходов на приобретение АГП (%).



Важно отметить, что среди лидирующих препаратов находятся только два оригинальных – Конкор и Престариум, остальные – препараты-генерики. Суммарная доля 10 наиболее часто применяемых препаратов в общем количестве АГП составляет 46%.

Комбинированная терапия применялась у 1701 (67%) пациента, причем 1211 больных принимали только свободные комбинации АГП, а 506 – использовали ФК АГП. Анализ состава свободных комбинаций и ФК, которые применяют пациенты с АГ, установил различия по частоте включения диуретиков. Так, состав свободных комбинаций АГП в 52% содержал диуретики и в 48% – не включал диуретики. Анализ ФК препаратов показал другое соотношение: 76% представлены комбинациями на основе диуретиков и 24% – комбинациями на основе АК (рис. 17).

При анализе свободных комбинаций двух АГП, которые использовались у пациентов, доля содержащих диуретики комбинаций составила всего 35%, а наибольшую долю занимали комбинации, содержащие β -АБ (47%), причем доля ИАПФ/БРА + β -АБ составила 37,4% (рис. 18).

Из ФК наиболее часто больные применяли Лозап плюс (лозартан + тиазид) и Престанс (периндоприл + амлодипин); рис. 19.

Оценка эффективности АГТ пациентов проводилась по уровню артериального давления (АД). На момент опроса средний уровень АД у больных достигал 140,4/86,4 мм рт. ст. (против 137,2/85,1 мм рт. ст. в 2008 г.; $p < 0,0001$), при этом целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) имели 50,2% (против 69% в 2008 г.; $p < 0,0001$). Самооценка пациентами результативности проводимой терапии показала, что 72,5% из них считают лечение эффективным. Важно отметить, что 83,6% проводят самостоятельный контроль уровня АД в домашних условиях, что является важным в оценке действенности терапии [10].

В рамках исследования ПИФАГОР IV впервые была использована шкала оценки комплаентности больных приему АГП по опроснику Мориски–Грина. Результаты оценки обнаружили 100% комплаентность лишь в 32% случаев, недостаточную – в 19% и плохую – в 49%. Такие данные могут объяснить снижение эффективности лечения в настоящем исследовании.

Анализ результатов действенности монотерапии ($n=832$) показал, что достигнутый средний уровень АД составил 137,4/84,8 мм рт. ст., целевой уровень достигли 63% больных. Наиболее часто в монотерапии применялись ИАПФ, тогда как тиазидные диуретики и АК использовались в монотерапии лишь у 4 и 7% пациентов (табл. 2).

Установлены статистические различия по эффективности применения разных классов АГП при монотерапии: наиболее выраженный антигипертензивный эффект наблюдался при применении диуретиков и β -АБ; различий по комплаентности пациентов обнаружено не было.

Результативность лечения пациентов с АГ при использовании комбинированной терапии уступала как по среднему уровню АД, так и частоте достижения целевого АД в сравнении с монотерапией и была достоверно меньшей по частоте достижения целевого уровня АД при комбинации 3 АГП и более, несмотря на более высокую комплаентность в этой группе больных (табл. 3).

Подавляющее большинство пациентов с АГ, по результатам опроса, регулярно обращаются к врачам: 27% ежемесячно посещают врача, 36% – 1 раз в 3–6 мес, причем 71% больных обращаются для получения рекомендаций по лечению. Однако зачастую подробную информацию по поводу применения АГП пациенты не получают, что становится негативным фактором и может быть одной из причин недостаточной комплаентности терапии (рис. 20).

Особый интерес представляют анализ обеспеченности больных АГП и их доступности, что изучалось при опросе пациентов в рамках фармакоэпидемиологического исследования. Так, 69,7% опрошенных покупают АГП за полную стоимость в аптеках, и для 8,6% АГП покупают родственники пациентов. Из 36,3% лиц, имеющих льготы, только 14% получают АГП бесплатно и 11,4% покупают лекарства со скидкой.

Экономические возможности больных АГ в российских условиях скромные. На вопрос о количестве ежемесячных расходов на приобретение АГП 53% пациентов назвали сумму менее 500 руб., увеличилась доля пациентов с тратами на АГП от 500 до 1000 руб. в месяц до 32% и до 10% – с затратами более 1000 руб. в месяц (рис. 21).

Таким образом, подавляющее большинство пациентов с АГ в России по своим финансовым возможностям могут приобретать в основном препараты-генерики, и доля оригинальных препаратов существенно не изменилась (38,3%).

Обсуждение

Мониторинг фармакоэпидемиологической ситуации в рамках исследования ПИФАГОР IV выявил положительные и отрицательные тенденции по вопросам применения АГТ в реальной практике.

Анализируя общую характеристику изучаемой популяции больных АГ, участвовавших в исследовании, необходимо отметить высокую распространенность избыточной массы тела как одного из отягощающих ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний. По частоте ассоциируемых клинических состояний и заболеваний исследуемая популяция пациентов с АГ оказалась сопоставимой с предшествующим этапом исследования ПИФАГОР III [2], что косвенно может свидетельствовать о некоторой стабилизации заболевания.

В структуре АГП, которые применяют пациенты, устойчиво преобладают 5 основных классов – ИАПФ, β -АБ, диуретики, АК, БРА, причем отмечается значимый рост последнего класса. В результате перераспределения долей каждого класса АГП лидирующее место занимают блокаторы РААС – ИАПФ и БРА. Однако уменьшение доли ИАПФ (в абсолютном значении на 5,4%, в относительном – на 16%) и снижение частоты их применения в популяции (в абсолютном значении на 17,3%, в относительном – на 25%) не могут не сказаться на исходах АГ; ИАПФ, согласно многочисленным крупным метаанализам, оказывают доказанное уменьшение общей и сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и больных высокого риска [11–13]. В то же время подавляющее большинство лиц применяют ИАПФ для монотерапии в качестве препаратов первого выбора.

Класс β -АБ сохраняет свою значимость в лечении пациентов с АГ и применяется почти у 40%. Особенно это относится к группе пациентов с ассоциацией АГ, ИБС и хронической сердечной недостаточности.

К положительным тенденциям можно отнести лидирующие позиции современных препаратов с доказанной эффективностью (периндоприл, амлодипин, индапамид и др.), несмотря на продолжающийся рост количества МНН и торговых наименований АГП и, наоборот, дальнейшее уменьшение удельного веса препаратов, не рекомендованных к широкому применению (атенолол, АК короткого действия, «устаревшие» препараты центрального действия).

Несмотря на увеличение доли фиксированных комбинированных препаратов, повышения доли пациентов, получающих комбинированную АГТ, не произошло, а среднее количество применяемых АГП на 1 пациента даже уменьшилось. Это отразилось на негативных тенденциях в снижении антигипертензивной эффективности как по среднему уровню АД, так и частоте достижения целевого уровня АД. Неблагоприятная ситуация показана в комплаентности лиц с АГ: почти 1/2 больных являются некомплаентными лечению, что сопровождается и снижением эффективности терапии. Причем большая доля применения ФК АГП не улучшила комплаентность.

Положительной тенденцией становится сохранение высокой мотивации пациентов к контролю уровня АД и лечению. Так, большая доля больных мотивирована к контролю уровня АД в домашних условиях, частой обращаемости к врачу, постоянной АГТ.

Однако сохраняется проблема в доступности разных АГП для пациентов с АГ в реальной практике. Экономический ресурс среднего больного АГ не превышает 500 руб. в месяц, растет потребность в приобретении дорогостоящих АГП, что существенно ограничивает использование качественных препаратов. Кроме того, 1/3 льготной категории опрошенных пациентов вынуждены докупать АГП дополнительно.

Таким образом, мониторинг клинической практики терапии пациентов с АГ в рамках фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV показал положительные и негативные тенденции, которые нуждаются в дальнейшем осмыслении для улучшения результатов лечения АГ в России.

Участники исследования (аналитическая группа исследования ПИФАГОР): профессор Н.Г.Потешкина (Москва); профессор И.И.Чукаева (Москва); профессор Т.Е.Морозова, Т.Б.Андрущишина (Москва); А.А.Упницкий (Москва); Н.А.Крылова (Москва); О.Н.Филиппова (Москва); М.Б.Братанчук (Москва); Л.И.Жукова (Москва); Т.М.Осина (Наро-Фоминск), Н.Д.Абалина (Наро-Фоминский район); профессор 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 (г. Владимир); Е.В.Кулибаба (г. Владимир); академик В.И.Петров, профессор Н.В.Рогова, Е.В.Коровина, Е.И.Первый (Волго-

град); А.А.Калугина (Вологда); профессор Г.А.Батищева (Воронеж); профессор Н.И.Максимова, И.В.Логачева (Ижевск); Л.Н.Свидерская (Красноярск), профессор Н.Г.Филиппенко, О.В.Левашова (Курск); профессор Г.С.Маль (Курск); Г.А.Руднева (Мурманск); Е.Г.Онищенко (Новокузнецк); Е.Л.Федорова (Новосибирск); С.Г.Фоминных (Омск); профессор Я.Б.Ховаева, Е.Н.Бурдина (Пермь); профессор Н.Н.Везикова (Петрозаводск); профессор О.В.Решетько (Саратов); Е.Н.Гудова (Саранск); профессор С.Н.Козлов, С.А.Рачина (Смоленск); профессор В.А.Батулин (Ставрополь); О.Н.Курочкина, Т.Г.Нужная (Сыктывкар); О.Е.Зайцева (Уфа); профессор Е.В.Слободенюк, В.Ф.Лукьянчикова, В.В.Юхно (Хабаровск); профессор А.Л.Хохлов (Ярославль).

Литература/References

1. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты Федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 1: 9–13. / Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E. et al. Epidemiologia arterial'noi gipertonii v Rossii. Rezultaty Federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2011; 1: 9–13. [in Russian]
2. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). Системные гипертензии. 2010; 7 (2): 33–9. / Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L. et al. Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PIFAGOR III (poll of patients with AH). Systemic Hypertension. 2010; 7 (2): 33–9. [in Russian]
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34: 2159–219.
4. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
5. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 7: 379–472. / Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertyi peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 7: 379–472. [in Russian]
6. Baguet JP, Robitail S, Boyer L et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5: 131–40.
7. Fusgen I. Use of Indapamid SR in elderly patients in general practice: Results of a prospective study of 3,034 elderly multimorbid patients. Eur J Geriatr 2001; 3: 165–216.
8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–98.
9. 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.
10. Руководство Европейского Общества по Артериальной гипертензии по контролю артериального давления в домашних условиях: итоговый отчет Конференции Второго Международного Консенсуса по контролю артериального давления в домашних условиях. Артериальная гипертензия. 2009; 1: 4–30. / Rukovodstvo Evropeiskogo Obshchestva po Arterial'noi gipertenzii po kontroliu arterial'nogo davleniia v domashnikh usloviakh: itogovyi otchet Konferentsii Vtorogo Mezhdunarodnogo Konsensusa po kontroliu arterial'nogo davleniia v domashnikh usloviakh. Arterial'naia gipertenziia. 2009; 1: 4–30. [in Russian]
11. Al Khalaf MM, Thalib L, Doi SAR. Cardiovascular outcomes in high-risk patients without heart failure treated with ARBs. Am J Cardiovasc Drugs 2009; 9 (1): 29–43.
12. Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 131–42.
13. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. Eur Heart J 2012; 3: 4–10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Белоусов Юрий Борисович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, президент РОО РОКИ. E-mail: belouspharma@mtu-net.ru

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

Алимова Эльмира Эрфановна – ассистент каф. клин. фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Смирнова Елена Петровна – ассистент каф. клин. фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Белоусов Дмитрий Юрьевич – ген. дир. ООО Центр фармакоэкономических исследований, член РОО РОКИ. E-mail: clinvest@mail.ru

Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ)

Е.В.Ощепкова¹, Ю.А.Долгушева¹, Ю.В.Жернакова², И.Е.Чазова¹, С.А.Шальнова², Е.Б.Яровая¹, О.П.Ротарь³, А.О.Конради³, С.А.Бойцов² от имени участников исследования

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

²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петровверигский пер., д. 10, стр. 3;

³ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

Цель. Изучить распространенность нарушения функции почек, ее связь с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическими факторами риска.

Материалы и методы. Проанализированы данные, полученные в рамках исследования ЭССЕ-РФ из 10 регионов Российской Федерации. Нарушения функции почек оценивались на основании расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Расчет СКФ проводился по Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКФ-EPI).

Результаты. Выявлена высокая распространенность снижения СКФ в обследованной популяции (76,8% – у женщин и 23,2% – у мужчин). Более неблагоприятная ситуация выявлена у пациентов с АГ и у пациентов с АГ и нарушением углеводного обмена или сахарным диабетом, у которых распространенность снижения СКФ выше, чем у пациентов без АГ и без нарушений углеводного обмена и сахарного диабета.

Заключение. Определена распространенность нарушения функции почек среди населения России. Установлена связь кардиометаболических факторов риска со снижением СКФ.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, артериальная гипертензия, скорость клубочковой фильтрации, факторы риска.

✉juli001@mail.ru

Для цитирования: Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 19–24.

The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study)

E.V.Oshchepkova¹, Iu.A.Dolgusheva¹, Iu.V.Zhernakova², I.E.Chazova¹, S.A.Shal'nova², E.B.Iarovaia¹, O.P.Rotar³, A.O.Konradi³, S.A.Boitsov²

¹A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, 15a;

²State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskiy per., d. 10, str. 3;

³V.A.Almazov Northwestern federal medical research center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2

Objective. To study the prevalence of renal dysfunction, its relation with arterial hypertension and metabolic risk factors.

Materials and methods. Data from the ESSE-RF study from 10 regions of the Russian Federation are presented. Renal dysfunction was assessed on the basis of the calculation of glomerular filtration rate (GFR). GFR calculation was conducted on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (GFR-EPI).

Results. The study reveals a high prevalence of GFR decline in the population studied (76.8% in women and 23.2% in men). More unfavorable situation was found among the patients with hypertension and in patients with hypertension and impaired glucose metabolism or diabetes mellitus, in which the prevalence of decrease GFR was higher than in patients without hypertension and without impaired glucose metabolism or diabetes mellitus.

Conclusion. Prevalence of renal dysfunction among the Russian population is defined. Associations of reduction in glomerular filtration rate with cardiometabolic risk factors are revealed.

Key words: epidemiological study, hypertension, glomerular filtration rate, risk factors.

✉juli001@mail.ru

For citation: Oshchepkova E.V., Dolgusheva Iu.A., Zhernakova Iu.V. et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 19–24.

Артериальная гипертензия (АГ) остается самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы, при этом являясь ведущим фактором риска (ФР) развития ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда, инсульт, сердечную и почечную недостаточность. По данным недавно завершившегося многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) [1], распространенность АГ в нашей стране составляет 43,5%, что несколько выше, чем по данным мониторинга АГ, проведенного в рамках федеральной целевой программы

«Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» в 2009–2010 гг. [2]. По прогнозным оценкам, ожидается дальнейший рост сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ.

Во многих исследованиях доказана связь между тяжестью и длительностью АГ, а также частотой развития хронической болезни почек (ХБП) и хронической почечной недостаточности. Повышение систолического артериального давления (САД) на 10 мм рт. ст. ассоциируется с увеличением риска развития ХБП на 6%. АГ становится важнейшим ФР развития и прогрессирования ХБП, адекватный контроль АД замедляет ее развитие.

В свою очередь ХБП при АГ становится самостоятельным ФР развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, инсульт). Даже умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3] или появление сравнительно небольшой протеинурии/альбуминурии ассоциируется с увеличением суммарного кардиоваскулярного риска, а также риска развития сердечно-сосудистой и общей смертности [4–6]. Нарушение функции почек (НФП), которые являются органом-мишенью при воздействии большинства известных факторов, прежде всего АГ, приводит к развитию системных метаболических и сосудистых патологических процессов (альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия и др.), отягчающих течение сердечно-сосудистого заболевания. Усугубляет ситуацию наличие дополнительных факторов, таких как ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет (СД). Пациенты с множественными ФР, в том числе НФП, составляют большую часть популяции больных АГ.

Одним из показателей, характеризующих поражение почек (нарушение их функции), становится СКФ. СКФ – один из критериев постановки диагноза ХБП. Под ХБП, согласно современным представлениям, понимают наличие любых признаков (структурных, функциональных), связанных с повреждением почек и персистирующих в течение более 3 мес вне зависимости от нозологического диагноза. Основными признаками, позволяющими предполагать наличие ХБП, становятся: присутствие альбуминурии/протеинурии, стойкое изменение в осадке мочи, модификации электролитного состава крови и мочи, структурные изменения почек по данным ультразвуковых и других визуализирующих методов исследования, патоморфологические изменения в ткани почек, обнаруженные при прижизненной нефробиопсии, и стойкое снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

Для оценки СКФ в клинической практике применяют значения этого показателя, полученные на основании разных расчетных формул: Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), включающих пол, возраст больного и концентрацию креатинина в сыворотке крови. В настоящее время для расчета СКФ широко применяется формула MDRD. Однако данная формула имеет ряд недостатков: некорректно отражает результаты при истинной СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² [7, 8], а также уровень СКФ у представителей монголоидной расы и ряда этносов. В связи с этим на данный момент предпочтение отдается формуле СКД-EPI для расчета СКФ, «работающей» на любой стадии ХБП и у представителей всех рас, что является актуальным для многонационального населения Российской Федерации.

В рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ были проанализированы распространенность НФП по данным СКФ, ее связь с АГ и метаболическими ФР, что и стало целью данной работы. До настоящего времени аналогичных работ, выполненных на выборке такого масштаба, в литературе представлено не было.

Материалы и методы

Объектом исследования была случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения в возрасте 25–64 лет из 10 городов России (Волгоград, Воронеж, Иваново, Красноярск, Оренбург, Владикавказ, Самара, Томск, Тюмень) с разными климато-географическими, экономическими и демографическими характеристиками. В анализ включены данные 10 регионов, обследованных в 2012–2014 гг. К обследованию удалось привлечь 16 936 человек из запланированных 20 тыс., отклик составил 85%. Программа кардиологического скрининга включала в себя: опрос по стандартному вопроснику, состоящему из 12 разделов (модулей): социально-демографические данные респондента; пищевые привычки; фи-

зическая активность; курение; употребление алкоголя; здоровье, отношение к здоровью и качество жизни; сон; заболевания: стенокардия, инфаркт миокарда и т.д. в анамнезе, АГ, СД; экономические условия и работа; стресс; тревога и депрессия; данные об обращаемости за медицинской помощью и нетрудоспособности. Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом трех федеральных центров: ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России; ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России; ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования.

В настоящее исследование включены 15 570 человек (доступных для анализа по всем изучаемым показателям), среди которых 63,98% составили женщины и 36,02% – мужчины. Средний возраст обследуемых – 47,08 ± 11,60 года. Формирование выборки подробно описано ранее [1]. В данной выборке населения 10 городов РФ нами проведен анализ распределения СКФ, где определение СКФ проводилось СКД-EPI, включающей пол, возраст пациента и концентрацию креатинина в сыворотке крови:

$$\text{СКФ} = a \times [\text{креатинин крови (мг/дл)} / b] \times c \times (0,993)^{\text{возраст}}$$

Переменная **a** имеет следующие значения в зависимости от расы и пола: чернокожие – женщины – 166; мужчины – 164; белые/представители других рас – женщины – 144; мужчины – 141.

Переменная **b** имеет следующие значения в зависимости от расы и пола: женщины – 0,7; мужчины – 0,9.

Переменная **c** имеет следующие значения в зависимости от расы и измерения креатинина: женщины – креатинин в крови 0,7 мг/дл и менее = -0,329; креатинин в крови более 0,7 мг/дл = -1,209; мужчины – креатинин в крови 0,7 мг/дл и менее = -0,411; креатинин в крови более 0,7 мг/дл = -1,209.

В анализ были включены следующие ФР сердечно-сосудистых заболеваний: повышение общего холестерина (ХС) более 4,9 ммоль/л (190 мг/дл); ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) более 3,0 ммоль/л (115 мг/дл); снижение ХС липопротеинов высокой плотности – менее 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин, менее 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) – у женщин; повышение триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л (150 мг/дл); ожирение (индекс массы тела – ИМТ ≥ 30 кг/м²); абдоминальное ожирение (окружность талии – 102 см и более у мужчин и 88 см и более – у женщин). Глюкоза плазмы натощак (ГПН) 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл) расценивалась как нарушение углеводного обмена – НУО (гипергликемия натощак), к лицам с НУО относили также респондентов, которые положительно ответили на вопрос: «Говорил ли вам когда-либо врач, что у вас повышенный уровень сахара в крови?», но при этом имеющих нормальные показатели ГПН и не принимающих сахароснижающие препараты в течение последних 2 нед; к лицам с СД были отнесены респонденты с уровнем ГПН > 7 ммоль/л и положительно ответившие на вопросы: «Говорил ли вам когда-либо врач, что у вас есть СД?», «Принимали ли вы в последние 2 нед препараты для снижения уровня сахара в крови?»

Результаты представлены как среднее и его стандартное отклонение для непрерывных переменных, распределение которых можно считать нормальным, и как долю (в процентах) – для категориальных переменных. Характер распределения количественных признаков определяли методом визуальной оценки гистограмм распределения, при необходимости использовали тест Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Сравнение выборочных средних (M) в случае 2 групп осуществляли с применением критерия t Стьюдента и критерия Крускала–Уоллиса в случае 3 групп и более. При анализе таблиц со-

пряженности использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса или двусторонний точный критерий Фишера в зависимости от размера сравниваемых выборок. За критический уровень последней значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$. За стандарт принят Европейский стандарт населения в возрастном диапазоне 25–64 лет.

Результаты исследования

Среднее значение СКФ у пациентов всей выборки (15 570 человек) составило $98,54 \pm 15,37$ мл/мин/ $1,73$ м². Распространенность нормальной или высокой СКФ составила 73,47%; незначительно сниженной – 25,42%; умеренно сниженной – 0,89%, существенно сниженной – 0,08%, резко сниженной – 0,06%, терминальной почечной недостаточности – 0,08% (рис. 1).

Для анализа были сформированы 3 группы:

- 1-я – пациенты с нормальной функцией почек по уровню СКФ (СКФ > 90 мл/мин/ $1,73$ м²).
- 2-я – лица с незначительно сниженной функцией почек ($60 \leq$ СКФ ≤ 90 мл/мин/ $1,73$ м²), что соответствует II стадии ХБП по уровню СКФ.
- 3-я – больные с выраженным снижением СКФ (СКФ < 60 мл/мин/ $1,73$ м²), что соответствует IIIа–V стадиям ХБП по уровню СКФ. В данной группе респондентов наличие СКФ < 60 мл/мин/ $1,73$ м² – основного маркера повреждения почек – позволяет предполагать наличие ХБП в отсутствие других маркеров повреждения почек.

Доля обследуемых лиц 1-й группы составила – 73,47%; 2-й – 25,42%; 3-й – 1,1%. Таким образом, среди всей обследуемой выборки больных снижение СКФ от незначительного до терминального уровня имели 26,52% респондентов, среди них были 958 мужчин (23,2%) и 3172 женщины (76,8%).

Оценка СКФ в зависимости от наличия АГ показала, что доля лиц с выраженным уменьшением (СКФ < 60 мл/мин/ $1,73$ м²) среди пациентов с АГ составила 1,8%; без АГ – 0,43%; так стадия IIIа была обнаружена у 1,48% больных АГ и у 0,32% пациентов без АГ; IIIб – у 0,13% лиц с АГ и у 0,03% – без АГ; IV – у 0,09% больных АГ и у 0,03% – без АГ; V – у 0,10% пациентов с АГ и у 0,05% – без АГ. Незначительно сниженная функция почек ($60 \leq$ СКФ ≤ 90 мл/мин/ $1,73$ м²) выявлялась в 2 раза чаще у лиц с АГ (34,84%), чем у респондентов без АГ (16,21%), что свидетельствует о высоком риске поражения почек при АГ.

Анализ множественных сравнений показал, что уровень САД у лиц с АГ и нормальной функцией почек статистически значимо отличается в сторону более низких значений от более высоких уровней САД у пациентов с незначительным значением СКФ ($60-90$ мл/мин/ $1,73$ м²), а также у больных с выраженным снижением СКФ. В табл. 1 представлены средние значения АД у пациентов с АГ в зависимости от СКФ.

В отношении диастолического АД (ДАД) была установлена похожая тенденция, которая, однако, не достигла статистической значимости. Эти данные подтверждают большую значимость повышения САД в поражении почек при АГ, чем ДАД.

Анализ терапии больных АГ в сопоставлении со степенью поражения почек, оцененной по СКФ, показал следующее. Не проводится лечение АГ у 40% лиц с АГ и нормальной функцией почек, у 30% пациентов с АГ и незначительно сниженной функцией почек (СКФ $60-90$ мл/мин/ $1,73$ м²) и у 20% больных АГ и выраженной степенью НФП (СКФ < 60 мл/мин/ $1,73$ м²), что является крайне неблагоприятным фактом и свидетельствует о недостаточном охвате диспансерным наблюдением больных АГ.

Средние значения АД у пациентов с АГ в зависимости от приема антигипертензивной терапии (АГТ) приведены в табл. 2.

Представленные средние значения АД в данных группах свидетельствуют о недостижении целевого уровня АД

даже у пациентов, находящихся на АГТ. Целевого уровня АД не достигают 41,4% лиц с АГ и нормальной функцией почек; 32,6% больных АГ с СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м² и 22,5% пациентов с АГ и СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

НУО и наличие СД у респондентов определяли на основании анкетирования и определения уровня ГПН на момент скрининга (см. «Материалы и методы»).

В исследуемой выборке у лиц с НУО частота незначительного снижения функции почек в 1,45 раза превышала таковую по сравнению с пациентами без НУО (34,04 и 23,5% соответственно). У респондентов с СД частота незначительно сниженной СКФ и выраженного уменьшения СКФ была выше в 1,64 и 3,48 раза по сравнению с лицами без СД (38,64 и 23,5%; 3,2 и 0,92% соответственно). Определение связи между поражением почек, по данным СКФ, с наличием НУО и СД показало, что НУО и СД статистически достоверно ассоциированы со снижением СКФ (рис. 2).

У лиц с АГ и НУО частота незначительного снижения СКФ была в 1,18 раза выше по сравнению с пациентами с АГ без НУО (39,11 и 33,28%). У больных АГ и СД незначительное уменьшение СКФ встречалось в 1,23 раза чаще по сравнению с лицами с АГ без СД (41,04 и 33,28%).

Сравнивая распространенность выраженного снижения СКФ среди пациентов с АГ и СД, необходимо отметить, что у респондентов с АГ и СД выраженное уменьшение СКФ встречалось в 2 раза чаще (3,3 и 1,6%) по сравнению с больными АГ без СД. Частота незначительного снижения СКФ у лиц с АГ и НУО или СД представлена на рис. 3.

При анализе распространенности НФП среди пациентов с ожирением в общей выборке было установлено, что наличие ожирения увеличивает частоту незначительного снижения СКФ в 1,69 раза и не связано с выраженным снижением СКФ. Сочетание АГ и ожирения повышает частоту как незначительного (в 1,21 раза), так и выраженно уменьшения СКФ (в 5,29 раза) по сравнению с лицами с АГ и без ожирения.

При проведении корреляционного анализа нами была обнаружена отрицательная корреляционная связь между ожирением и СКФ-ЕРІ ($r=-0,31$; $p=0,000$); рис. 4.

У пациентов с АГ и поражением почек ожирение встречалось достоверно чаще ($p=0,024$). Полученные данные подтверждают, что ожирение является важным ФР развития почечной дисфункции.

На заключительном этапе исследования был проанализирован вклад основных метаболических ФР в вероятность НФП (odds ratio). Данные приведены в табл. 3.

Была выявлена статистически значимая взаимосвязь между повышением уровня ХС ЛПНП, ТГ, глюкозы, САД,

ДАД, ожирением и снижением СКФ. По данным однофакторного анализа, наиболее выраженная ассоциация была установлена между увеличенным уровнем ГПН и СКФ – отношение шансов – ОШ 2,46 (2,14–2,82); а также между повышенным уровнем САД и СКФ – ОШ 2,33 (2,17–2,51). Построение многофакторной модели показало, что данные показатели не утратили своей значимости как ассоциированные с НФП, кроме ДАД.

Обсуждение

Целью данного исследования было изучение распространенности НФП и ее взаимосвязи с основными ФР развития ХБП в выборке взрослого неорганизованного населения, включающей мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет из 10 городов России. Определение степени поражения функции почек проводилось на основании расчета СКФ по формуле СКФ-ЕРІ. В 26,5% случаев обнаружено НФП от незначительной до терминальной стадии ХБП, что свидетельствует о высокой распространенности снижения функции почек в данной выборке населения. Выраженное НФП (ХБП III–V стадий) встречалось нечасто – в 1,1% случаев в общей популяции; в 1,8% – среди лиц с АГ и в 0,43% – у пациентов без АГ. Распространенность незначительного снижения СКФ (II стадия ХБП) в общей популяции составила 25,4%; среди лиц без АГ – 16,2% и достоверно больше среди больных АГ – 34,8%. По данным литературы, распространенность ХБП в популяциях составляет в среднем 10–13%. В работе, включающей 9509 корейцев в возрасте 40–69 лет, распространенность ХБП составила 13,2% [9]. По результатам исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), в котором была проанализирована распространенность ХБП в США за период с 1999 по 2004 г., ХБП

Рис. 1. Градация СКФ в изучаемой выборке.

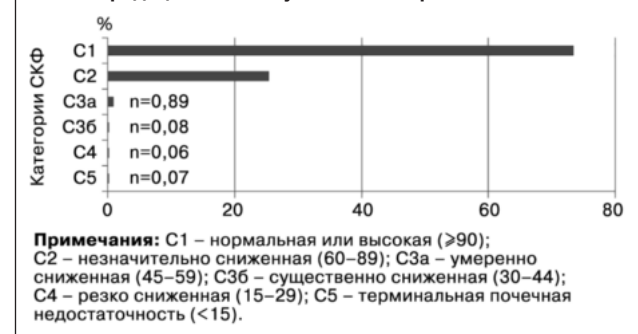


Таблица 1. АД у пациентов с АГ в зависимости от величины СКФ

	СКФ-ЕРІ, 1-я группа	СКФ-ЕРІ, 2-я группа	СКФ-ЕРІ, 3-я группа
САД, мм рт. ст.	144,78±17,91	147,43±19,89	152,60±21,36
P ₁		$p < 0,000$	$p < 0,001$
P ₂	$p < 0,000$		$p < 0,055$
P ₃	$p < 0,001$	$p < 0,055$	
ДАД, мм рт. ст.	88,88±10,89	89,17±10,77	90,71±12,02
P ₁		$p < 0,589$	$p < 0,339$
P ₂	$p < 0,589$		$p < 0,465$
P ₃	$p < 0,339$	$p < 0,465$	

Примечание. P₁ – достоверность различия показателей между 1 и 2-й, 1 и 3-й группами; P₂ – достоверность различия показателей между 2 и 1-й, 2 и 3-й группами; P₃ – достоверность различия показателей между 3 и 1-й, 3 и 2-й группами.

Таблица 2. Среднее значение АД у больных АГ в зависимости от наличия АГТ и НФП

	САД		p	ДАД		p
	АГТ-	АГТ+		АГТ-	АГТ+	
СКФ-ЕРІ, 0	148,18±14,51	142,59±19,5	0,0000	91,91±9,75	86,92±11,13	0,000
СКФ-ЕРІ, 1	149,7±15,10	146,46±21,56	0,0000	91,5±9,41	88,17±11,16	0,000
СКФ-ЕРІ, 2	157,96±21,13	151,25±21,3	1,00	94±15,9	89,88±10,76	0,0049

I–IV стадий встречалась у 13,1% лиц [10]. Среди австралийского населения в возрасте 25 лет и старше примерно у 16% был обнаружен хотя бы один признак повреждения почек [11]. Более низкая распространенность ХБП в этих исследованиях может быть связана с тем, что для постановки диагноза применялись не только расчет СКФ, но и определение хотя бы одного из основных маркеров повреждения почек (альбуминурии и т.д.).

В настоящем исследовании распространенность поражения почек была значительно выше среди женщин, чем мужчин (76,8 и 23,2% соответственно), что согласуется с данными литературы. Распространенность ХБП среди корейского населения была также выше среди женщин, чем мужчин (22,2 и 3,5% соответственно) [9].

Анализ выборки, включающей лиц с АГ, показал, что пациенты с ХБП (III стадия) имеют более высокий уровень САД. Следует отметить, что при проведении анализа множественных сравнений было обнаружено статистически значимое отличие степени повышения АД у больных с нормальной функцией почек (I стадия) от более высокого АД у респондентов с незначительным снижением СКФ (II стадия) и тем более – у лиц с ХБП, что подтверждает роль АГ и ее степени в поражении почек и свидетельствует о необходимости более тщательного обследования функции почек у пациентов с АГ. Результаты проведенного исследования показали, что большое число лиц с АГ и сниженной СКФ не получают АГТ, а у больных АГ, которым проводится лечение антигипертензивными препаратами, не достигается целевой уровень АД. Неконтролируемая АГ приводит к прогрессивному ухудшению функции почек. Показано, что при недостаточном контроле АГ снижение СКФ может достигать 13% в год [12]. По данным эпидемиологического исследования M.Kim и соавт., лица с плохо контролируемой АГ имеют более высокий риск прогрессирования почечной функции по сравнению с респондентами, у которых достигнуто целевое АД [9]. Более того, было показано, что у больных с высоко-нормальным АД риск развития терминальной почечной недостаточности в 1,9 раза выше, чем у лиц с нормальным уровнем АД (<120/80 мм рт. ст.) [13].

В данном исследовании была установлена положительная связь НУО и СД со снижением функции почек. СД является одним из основных ФР возникновения и прогрессирования ХБП, а метаболический синдром, по данным эпидемиологических исследований, увеличивает риск развития микроальбуминурии, которая является ранним маркером поражения почек [14, 15] и повышает риск развития ХБП. Гиперинсулинемия непосредственно стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, мезангиальных клеток и фибробластов почечного тубулоинтерстиция, тем самым индуцируя процессы локального почечного фиброгенеза. По нашим данным, наличие НУО в исследуемой выборке увеличивало частоту незначительного уменьшения СКФ (60–90 мл/мин/1,73 м²) в 1,45 раза, а СД – в 1,64 раза, а частоту выраженного снижения СКФ (ХБП III–V стадий) наличие СД увеличивало в 3,48 раза. Полученные нами результаты подтверждают роль НУО и СД в риске развития ХБП у лиц с АГ в российской популяции.

Ожирение является самостоятельным ФР НФП: увеличение ИМТ на каждые 10% повышает вероятность стойкого снижения СКФ в 1,27 раза, что связывают с развитием олигонефронии при ожирении [16]. Механизм поражения почек реализуется через адипокины, в первую очередь лептин, который оказывает повреждающее действие на клубочковый эндотелий и ткань почки. По данным проведенного анализа, наличие ожирения увеличивает частоту незначительного снижения СКФ в 1,69 раза в общей популяции, а у пациентов с АГ – в 1,21 раза. У лиц с ожирением и АГ в 5,3 раза чаще встречалось выраженное уменьшение СКФ (ХБП III–V стадий).

Многофакторный регрессионный анализ показал, что все кардиометаболические ФР (САД, ХС ЛПНП, ТГ, ИМТ,

Рис. 2. Распространенность поражения почек в зависимости от наличия НУО и СД.

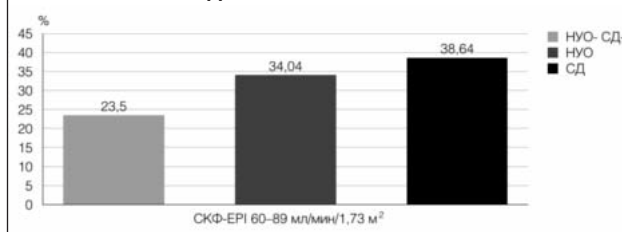


Рис. 3. Распространенность поражения почек в зависимости от наличия НУО и СД у лиц с АГ.

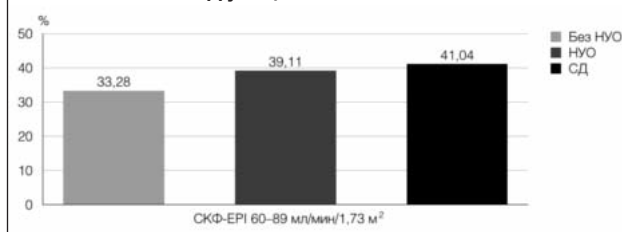


Рис. 4. Распространенность поражения почек в зависимости от наличия АГ и ожирения.

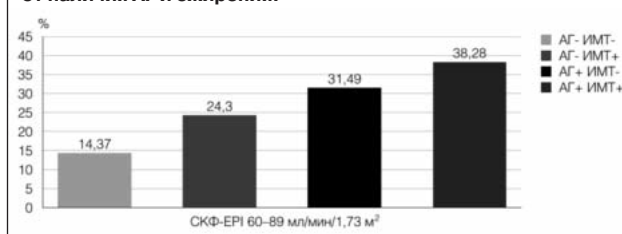


Таблица 3. Ассоциации между наличием ХБП, по данным СКФ, и основными метаболическими ФР в одно- и многофакторной моделях логистической регрессии

	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
ХС ЛПНП	2,28	2,1–2,47	1,92	1,77–2,08
ТГ	2,04	1,89–2,2	1,45	1,33–1,56
Глюкоза	2,46	2,14–2,82	1,63	1,41–1,89
ИМТ	2,04	1,89–2,19	1,46	1,35–1,58
САД	2,33	2,17–2,51	1,71	1,56–1,88
ДАД	1,94	1,79–2,09	1,08	0,98–1,2

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

глюкоза натошак) независимо ассоциированы со снижением СКФ и, соответственно, НФП.

Ограничения данного исследования

Возраст населения в исследовании составил 25–64 лет, что, по-видимому, и повлияло на небольшой уровень распространенности ХБП III–V стадий в данной выборке. Важнейшим ФР развития ХБП является возраст. В исследовании проводилось определение только креатинина в плазме крови, исследования других маркеров повреждения почек, в том числе альбуминурии, не проводилось, что могло быть причиной переоценки распространенности ХБП в обследованной популяции. Измерение креатинина в крови производилось 1 раз, в то время как по рекомендациям KDOQI ХБП диагностируется как снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², которое сохраняется в течение, по крайней мере 3 мес.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность ФР сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. et al. Rasprostranennost' FR serdechno-sosudistykh zabolevanii v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. Вестн. Российской академии медицинских наук 2013; 2: 4–11. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V. Itogi realizatsii Federal'noi tselevoi programmy po profilaktike i lecheniiu arterial'noi gipertenzii v Rossii v 2002–2012 gg. Vestn. Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk. 2013; 2: 4–11. [in Russian]
3. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402–7.
4. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL et al. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (10): 2525–30.
5. Klausen KP, Scharling H, Jensen G et al. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005; 46 (1): 33–7.
6. Schmieder RE, Schrader J, Zidek W et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? *Clin Res Cardiol* 2007; 96 (5): 247–57.
7. Hallan S, Asberg A, Lindberg M et al. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (1): 84–93.
8. Ibrahim S, Rashid L, Darai M. Modification of diet in renal disease equation underestimates glomerular filtration rate in egyptian kidney donors. *Exp Clin Transplant* 2008; 6 (2): 144–8.
9. Kim M-J, Lim N-K, Park H-Y. Relationship between prehypertension and chronic kidney disease in middle-aged people in Korea: the Korean genome and epidemiology study. *BMC Public Health* 2012; 12: 960.
10. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038–47.
11. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The Aus Diab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (7 Suppl. 2): 131–8.
12. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risk of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care* 2003; 26: 360–6.
13. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997; 277 (16): 1293–8.
14. Chen J, Muntner P, Hamm L et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140 (3): 167–74.
15. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann S. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003; 16 (11 Pt. 1): 952–8.
16. Despres J. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J* 2006; 8 (Suppl. B): 4–12.
17. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (2): 169–80.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. системных гипертензий ФГБУ РКНПК, президент РМОАГ. E-mail: c34h@yandex.ru

Шальнова Светлана Анатольевна – д-р мед. наук, рук. отд. эпидемиологии ХНИЗ ФГБУ ГНИЦ ПМ

Яровая Елена Борисовна – д-р мат. наук, каф. теории вероятностей механико-математического факультета ФГБУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова; ФГБУ РКНПК

Ротарь Оксана Петровна – канд. мед. наук, заведующая НИЛ Эпидемиологии артериальной гипертензии ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова Минздрава России

Конради Александра Олеговна – д-р мед. наук, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова Минздрава России

Бойцов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины

Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии – реальный путь улучшения контроля артериального давления

Т.Е. Морозова[✉], С.С. Андреев

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

Неэффективный контроль уровня артериального давления у российских пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (менее 30% у женщин, менее 20% у мужчин) продемонстрирован в эпидемиологических исследованиях. В статье приводится обзор современных возможностей по повышению эффективности лечения артериальной гипертензии с помощью комбинированной антигипертензивной терапии и применения фиксированных комбинаций. Обсуждаются преимущества комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприла аргинин и длительно действующий дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин в разных клинических ситуациях. Приводится обзор исследований, выполненных в условиях реальной клинической практики, доказавших эффективность и безопасность фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, фармакотерапия, комбинированная фармакотерапия, фиксированные комбинации, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, периндоприла аргинин, амлодипин, исследования реальной клинической практики.

[✉]temorozova@gmail.com

Для цитирования: Морозова Т.Е., Андреев С.С. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии – реальный путь улучшения контроля артериального давления. Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 25–29.

Fixed dose combinations for the treatment arterial hypertension: the real way to improve control

T.E. Morozova[✉], S.S. Andreev

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

Insufficient control of blood pressure levels of the essential hypertension in Russia (less than 30% for women, less than 20% for men) was proven by epidemiology trials. This article is a review of the present opportunities to increase efficacy of treating hypertension by application of combined anti-hypertensive therapy and the advantages of fixed dose combinations (FDC). The authors scientifically prove the importance of using the combination, including angiotensin I-converting enzyme perindopril arginine and the long-half time dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine in various clinical cases. Also the article summarizes the research of real clinical practice proving the high efficiency and safety of perindopril arginine /amlodipine FDC.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive treatment, pharmacological treatment, combination treatment, fixed dose combinations, angiotensin I-converting enzyme, calcium channel blockers, perindopril arginine, amlodipine, research of real clinical practice.

[✉]temorozova@gmail.com

For citation: Morozova T.E., Andreev S.S. Fixed dose combinations for the treatment arterial hypertension: the real way to improve control. Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 25–29.

Введение

На протяжении последних десятилетий артериальная гипертензия (АГ) вносит самый большой вклад в преждевременную смертность взрослого населения [1, 2]. Несмотря на достижения современной медицины и фармакотерапии, проблема АГ не теряет свою актуальность: по данным крупных эпидемиологических исследований, распространенность ее в российской популяции пациентов не снижается и составляет около 40% у мужчин и женщин; частота же контроля – лишь у 27–30% женщин и 14–18% мужчин [2, 3]. В свою очередь, неадекватный контроль артериального давления (АД) экспертами Всемирной организации здравоохранения признан основной причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах [4]. Отсутствие достижения целевых цифр АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у большинства больных объясняется разными причинами, среди которых важное значение имеют такие факторы, как:

- недооценка немедикаментозных методов коррекции АД;
- «терапевтическая инертность» при коррекции терапии;
- неадекватные дозы антигипертензивных препаратов (АГП);
- нерациональный выбор препаратов и режима их дозирования;
- нерациональные комбинации лекарственных препаратов (ЛП) с повышением риска нежелательных явлений;
- многокомпонентные, сложные схемы приема ЛП;
- низкая приверженность терапии.

Современные рекомендации и место фиксированных комбинаций в терапии АГ

Комбинированные препараты для лечения гипертонической болезни появились еще в 1960-х годах, но именно в настоящее время завоевывают все большую популярность. В рекомендациях по диагностике и лечению АГ расширены показания для назначения комбинированной терапии: это не только пациенты высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), но и пациенты низкого/умеренного риска, у которых была неэффективна начальная монотерапия [5, 6].

В большом числе крупных клинических исследований, посвященных проблеме лечения АГ, особенно сочетающейся с другими факторами риска ССО (UKPDS, ASCOT, LIFE, RENAAL, MDRD и др.), 60–90% пациентов для достижения целевого АД требовалось назначение 2 препаратов и более. Также известно, что эффективность комбинированной терапии превышает эффективность монотерапии, что показал метаанализ 42 плацебо-контролируемых исследований, включивших 11 тыс. пациентов [7].

Рациональные комбинации ЛП имеют важные преимущества:

- влияние на разные патогенетические механизмы формирования и прогрессирования АГ, что способствует достижению целевого уровня АД;
- возможность избежать «эффекта ускользания»;
- нивелирование неблагоприятных эффектов каждого из препаратов;
- обеспечение более эффективной органопротекции;

- создание условий для обратного развития при поражении органов-мишеней;
- снижение риска ССО;
- возможность применения более низких доз обоих ЛП, что сочетается с меньшим количеством побочных эффектов.

К отрицательным сторонам комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) можно отнести рост числа принимаемых таблеток, что сопровождается значимым снижением комплаенса, особенно у молодых пациентов. Как было показано в исследовании L.Osterberg еще в 2005 г., при переходе с однократного на четырехкратный прием лекарств приверженность терапии падает с 80 до 50% [8].

Число принимаемых таблеток можно снизить за счет использования фиксированных комбинаций ЛП. Дополнительные достоинства фиксированных комбинаций:

- потенцирование гипотензивного эффекта;
- комбинированное влияние на органы-мишени и более выраженная органопротекция;
- нейтрализация контррегуляторных механизмов, препятствующих контролю АД;
- простота назначения комбинации;
- увеличение числа пациентов-«ответчиков» и числа достигших целевого АД;
- однократный прием в сутки;
- более низкая стоимость лечения;
- исключение нерациональных комбинаций.

Недостатки фиксированных комбинаций достаточно немногочисленны: сложность определения препарата, вызывающего нежелательные реакции, и сложность титрации доз. Последнюю проблему помогает решить линейка с разными сочетаниями доз (например, у препарата Престанс («Лаборатории Сервье», Франция) соотношения периндоприла аргинин/амлодипин – 5/5, 5/10, 10/5, 10/10 мг в 1 таблетке), что позволяет индивидуализировать лечение.

Преимущества фиксированных комбинаций были продемонстрированы в большом метаанализе, включившем данные 32 331 пациента, страдающего АГ: в нем было показано не только повышение приверженности на 29%, но и повышение эффективности АГТ на 30%, а также снижение количества побочных явлений на 20% [8].

При назначении комбинированной терапии чрезвычайно важным является вопрос выбора конкретных АГП. При этом следует учитывать разные факторы, такие как возраст пациента, предшествующий опыт АГТ, наличие признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и Евро-

пейского общества кардиологов у комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокатора медленных кальциевых каналов (антагониста кальция – АК) пролонгированного действия имеется наибольшее количество показаний:

- АГ у пожилых больных;
- изолированная систолическая АГ;
- метаболический синдром;
- поражение органов-мишеней (гипертрофия миокарда левого желудочка, бессимптомный атеросклероз);
- коморбидные состояния и ассоциированные клинические состояния (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь и перенесенный инсульт, нефропатия, заболевания периферических сосудов) [5, 6].

Безусловно, такой широкий спектр показаний для данной комбинации АГП определяется тем, что оба эти класса являются хорошо изученными и доказавшими свои бесспорные преимущества.

Преимущества периндоприла

На сегодняшний день периндоприл является одним из самых хорошо изученных представителей класса ИАПФ: его эффективность и безопасность изучены в таких крупных исследованиях, как PROGRESS, EUROPA, ASCOT, HYVET, ADVANCE и др.

Важным эффектом АГТ является, помимо собственно антигипертензивного эффекта, благоприятное воздействие на органы-мишени. Кардио-, нефро-, церебро- и ангиопротективные эффекты периндоприла имеют большую доказательную базу как в международных, так и в российских исследованиях. Следует отметить несомненные преимущества периндоприла перед другими ИАПФ, которые объясняются его высоким сродством к тканевым компонентам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Так, периндоприл в сравнении с эналаприлом при сопоставимой антигипертензивной эффективности обладает более выраженным церебропротективным эффектом, в большей степени улучшает когнитивные функции, по данным нейropsychологического тестирования, снижает уровни ангиотензина II и эндотелина-1, что было показано в исследовании, выполненном на нашей кафедре [9].

Преимущества амлодипина

Амлодипин – представитель III поколения группы блокаторов медленных кальциевых каналов, производных дигидропиридина, обладает обширной доказательной базой при АГ любой тяжести у разных групп больных.

Таблица 1. Основные эффекты ИАПФ периндоприла аргинина и АК амлодипина и значение синергизма их действия (адаптировано из R.Ferrari, 2008)

Эффект периндоприла аргинина	Эффект амлодипина	Клиническое значение потенцирования эффектов
Вазодилатация	Вазодилатация	Выраженный антигипертензивный и органопротективный эффекты
Уменьшение вазоконстрикции	Рефлекторная вазоконстрикция	
Антиоксидантный эффект	Антиоксидантный эффект	
Препятствие ремоделированию	Препятствие ремоделированию	Положительное влияние на течение ишемической болезни сердца
Положительное влияние на функцию эндотелия	Усиление коронарного кровотока	
Посткапиллярная вазодилатация	Прекапиллярная вазодилатация	Уменьшение периферических отеков, вызванных АК
Повышение активности тканевого активатора плазминогена	Повышение активности тканевого активатора плазминогена	Положительное влияние на свертывающую систему крови
Уменьшение уровня тканевого активатора плазминогена-1		
Подавление роста и пролиферации гладкомышечных клеток	Подавление пролиферации гладкомышечных клеток	
Уменьшение деградации матрикса		
Снижение адгезии моноцитов		

При длительном назначении амлодипин препятствует ремоделированию гипертрофии левого желудочка, причем по эффективности в регрессии гипертрофии левого желудочка не уступает ни ИАПФ, ни диуретикам. Амлодипин обладает выраженным ренопротективным действием при диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом типа 2. По некоторым наблюдениям, данное действие амлодипина столь же выражено, как и действие ИАПФ, которые считаются препаратами выбора этих больных. Доказан синергизм амлодипина со статинами (в частности, с аторвастатином) в антиатеросклеротическом действии [10].

Высокая антигипертензивная и антиишемическая активность, протективные эффекты для основных органов-мишеней (головного мозга, сердца, почек и сосудов), метаболическая нейтральность (отсутствие отрицательного влияния на углеводный, липидный, пуриновый и минеральный обмен), хорошая переносимость обусловили большую популярность амлодипина для лечения АГ и включение его во множество фиксированных комбинаций с представителями разных классов АГП (β -адреноблокаторов, ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, диуретиков, прямых ингибиторов ренина).

Фиксированная комбинация периндоприла аргинин/амлодипина бесилат (Престанс): взгляд клинического фармаколога

Важнейшим исследованием, положившим основу создания фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин, стал «мега-трайл» ASCOT-BPLA (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm), включивший в себя 19 257 пациентов, страдающих АГ и имеющих 3 и более факторов риска ССО. Пациенты были разделены на 2 группы: получающие амлодипин с возможным добавлением периндоприла (к концу исследования только 15% пациентов получали монотерапию, остальные – комбинированную) или атенолол с возможным добавлением бендрофлуметиазида.

Исследование было завершено досрочно ввиду очевидного преимущества группы амлодипин/периндоприл перед группой атенолол/тиазидный диуретик в виде достоверного снижения практически по всем конечным точкам: нарушения мозгового кровообращения – на 23%, суммарная частота ССО – на 16%, общий риск коронарных осложнений – на 13%, суммарный риск кардиоваскулярной смерти – на 13%, а также общей смертности – на 11%.

ASCOT-BPLA – не просто исследование, в которое вошли данные большого числа пациентов. Оно определило изменение тактики терапии и дало старт серии клинических испытаний, за основу которых были взяты блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и АК [11].

И периндоприл, и амлодипин являются препаратами с длительным периодом действия (остаточная блокада тканевого АПФ через 24 ч после приема периндоприла составляет более 80%, равновесный период полувыведения амлодипина – около 45 ч), что, с одной стороны, обуславливает назначение ЛП 1 раз в сутки, с другой – обеспечивает некоторый «коридор» во времени приема без

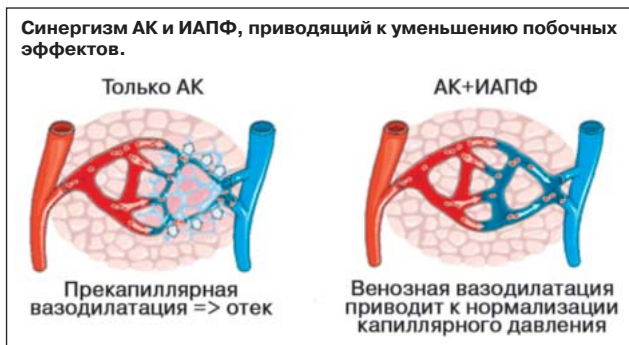


Таблица 2. Клинические исследования комбинации периндоприл/амлодипин

Название	Число пациентов	Характеристики пациентов, включенных в исследование	Препарат сравнения	Длительность наблюдения, мес, медиана	Результат
ASCOT [11]	19 257	АГ + 3 и более факторов риска ССО	Амлодипин/ периндоприл vs ателолол/ бендрофлуметиазид	66	-11% смертность от всех причин ($p=0,0247$); -24% сердечно-сосудистая смертность ($p=0,001$); -23% инсульт ($p=0,0003$); -30% новые случаи сахарного диабета ($p<0,0001$)
Исследования в реальной клинической практике					
M.Girish и соавт. [17]	654	Неконтролируемая на фоне другой терапии АГ	Фиксированная комбинация периндоприл/ амлодипин	-	Достижение целевого АД на 6,5% больше, чем в монотерапии
SYMBIO [18]	2132	Неконтролируемая на фоне другой терапии АГ + высокий риск ССО	Фиксированная комбинация периндоприл/ амлодипин	3	Достижение целевого АД в 74% случаев
STRONG [13]	1250	Неконтролируемая на фоне монотерапии АГ	Фиксированная комбинация периндоприл/ амлодипин 4/5 мг	2	66,1% случаев – достижение целевого АД, нежелательные явления – около 1%
КОНСТАНТА [16]	2617	Неконтролируемая на фоне монотерапии, свободной или фиксированной комбинации АГ	Фиксированная комбинация периндоприл/ амлодипин	3	Достижение целевого АД в 83,1% случаев, среди леченных только Престансом – 78,5%. Снижение вариабельности межвизитного АД
ПРОРЫВ [19]	4115	Неконтролируемая на фоне монотерапии, или свободной, или фиксированной комбинации АГ	Фиксированная комбинация периндоприл/ амлодипин	3	Эффективность 89% при переводе с 1 ЛП, с комбинации 2 препаратов – 80,2%, с 3 препаратов – 70,2%
ПРОРЫВ 2 [20]	90	Неконтролируемая на фоне монотерапии, или свободной, или фиксированной комбинации АГ	Фиксированная комбинация периндоприл/ амлодипин	3	Достижение целевого АД в 80% случаев

Таблица 3. Клинические преимущества фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин (адаптировано из R.Ferrari, 2008)

Клинические ситуации и прочие аспекты	Преимущества
АГ	<ul style="list-style-type: none"> • Два хорошо изученных АГП с доказанным влиянием на «жесткие» конечные точки, в том числе при совместном применении (ASCOT-BPLA) • Потенцирование механизмов действия • Эффективный 24-часовой контроль АД
Ишемическая болезнь сердца	<ul style="list-style-type: none"> • Влияние на прогноз (периндоприл) и симптомы (амлодипин) стабильной ишемической болезни сердца • Эффективный контроль АД обеспечивает уменьшение частоты ангинозных приступов
Сахарный диабет типа 2	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение числа новых случаев сахарного диабета • Метаболическая нейтральность комбинации • Антипротеинурический эффект при диабетической нефропатии
Побочные эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение отеков голеней (по сравнению с монотерапией амлодипином) • Уменьшение кашля (по сравнению с монотерапией периндоприлом)
Фармакоэкономика	Экономические выгоды при длительном применении (затраты/эффективность, снижение частоты визитов к врачу и др.)

потери антигипертензивного и органопротективного эффекта. Это особенно важно для пациентов трудоспособного возраста и больных с нарушением когнитивных функций.

С точки зрения клинической фармакологии комбинация периндоприла аргинин/амлодипин имеет значимые преимущества по влиянию на различные звенья патогенеза АГ, а также позволяет взаимно нивелировать побочные эффекты каждого компонента (табл. 1). На примере данной комбинации хорошо понятен один из видов синергизма ЛП – потенцирование, при котором эффект от одновременного применения препаратов больше суммы эффектов каждого препарата, примененного по отдельности в той же дозе [12].

Синергизм периндоприла аргинина и амлодипина также благоприятно отражается на профиле побочных эффектов комбинированного препарата. АК дигидропиридиновой группы могут вызывать периферические отеки, поскольку при их применении наблюдается более выраженная вазодилатация прекапиллярных, чем посткапиллярных сосудов. При лечении амлодипином этот побочный эффект возникает у многих пациентов, при этом его частота больше у женщин, чем у мужчин, а также больше при приеме дозы 10 мг, чем дозы 5 мг/сут. Одновременный прием ИАПФ периндоприла аргинина препятствует развитию этого вторичного эффекта АК благодаря способности ИАПФ расширять венозные сосуды, что приводит к нормализации капиллярного дав-

ления и уменьшению экссудации жидкости в интерстиций (см. рисунок). Хорошая переносимость комбинации периндоприла аргинин/амлодипин убедительно продемонстрирована в исследовании STRONG, в ходе которого периферические отеки возникали не более чем у 1% пациентов [13].

Важным дополнительным преимуществом препарата Престанс является и то, что препарат не только снижает уровень АД, но и обеспечивает его большую стабильность на достигнутых значениях, т.е. снижает вариабельность АД. Хорошо известно, что риск развития ССО связан не только с уровнем абсолютного АД, но и с его колебаниями в разные промежутки времени, т.е. повышенной вариабельностью. При этом значение имеют как вариабельность по данным суточного мониторирования АД, так и межвизитная вариабельность, или вариабельность клинического АД. Межвизитная вариабельность признается важным фактором контроля АД и прогноза при длительной АГТ, а также может рассматриваться как мишень действия для оптимизации АГТ [14, 15]. В российском исследовании КОНСТАНТА комбинация периндоприла аргинин/амлодипин показала значительное снижение вариабельности АД в условиях реальной клинической практики [16].

Не менее важны и другие исследования, проведенные в реальной клинической практике, особенно на

популяции российских пациентов. Все они продемонстрировали высокую антигипертензивную активность Престанса, в том числе у больных, получавших ранее комбинированную терапию. Показана и хорошая переносимость данной комбинации (частота наиболее частого нежелательного явления, отеков, составила около 4%). Данные этих исследований представлены в табл. 2.

Обобщение имеющейся на сегодняшний день доказательной базы по изучению эффективности и безопасности комбинации периндоприла аргинин/амлодипин позволяет констатировать, что данная комбинация обладает несомненными преимуществами в различных клинических ситуациях у разных категорий пациентов, что существенно расширяет возможности ее применения (табл. 3) [12].

Заключение

Появление на российском фармацевтическом рынке фиксированных комбинаций АГП – важный инструмент для практического врача, помогающий улучшить контроль у больных АГ и снизить число сердечно-сосудистых катастроф. Одна из таких комбинаций – периндоприла аргинин/амлодипин (Престанс) – показала высокую эффективность и безопасность, в том числе у российских больных.

Литература/References

- Global Programme on Evidence for Health Policy: WHO, World Health Report, 2002.
- Чазова И.Е. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E. et al. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistykh zabolevaniy v rossiiskoi populatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya*. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
- Оганов Р.Г. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13. / Oganov R.G. et al. Epidemiologiya arterial'noi gipertonii v Rossii. Rezultaty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2011; 10 (1): 9–13. [in Russian]
- Ezzati M, Lopez A, Rodgers A et al. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
- ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии», 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> / *Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii»*, 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> [in Russian]
- Wald DS et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure. Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *Am J Med* 2009; 122 (3): 290.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–97.
- Морозова Т.Е., Гонтаренко С.В., Кузьмина Е.Р. Принципы выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Особенности периндоприла. *Терапевт. арх.* 2014; 9: 115–8. / Morozova T.E., Gontarenko S.V., Kuz'mina E.R. Printsipy vybora inhibitora angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta. Osobennosti perindopri-la. *Terapevt. arkh.* 2014; 9: 115–8. [in Russian]
- Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б. Современные аспекты фармакотерапии артериальной гипертензии: возможности амлодипина. *Лечащий врач*. 2013; 2: 7–12. / Morozova T.E., Andrushchishina T.B. Sovremennye aspekty farmakoterapii arterial'noi gipertenzii: vozmozhnosti amlodipina. *Lechashchii vrach*. 2013; 2: 7–12. [in Russian]
- 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 the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Ferrari R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (12): 3543–57.
- Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9: 135–42.
- Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8: 810–8. / Gorbunov V.M. Sovremennye predstavleniia o variabel'nosti arterial'nogo davleniia. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2012; 8: 810–8. [in Russian]
- Rothwell PM et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии фиксированной комбинацией периндоприл А/амлодипин в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология. 2013; 6: 25–34. / Kobalava Zh.D., Kotovskaia Iu.V., Luk'ianova E.A. et al. Kombinirovannaia terapiia arterial'noi gipertonii fiksirovannoi kombinatsiei perindopril A/amlodipin v real'noi klinicheskoi praktike: organizatsiia i osnovnye rezultaty programmy KONSTANTA. *Kardiologiya*. 2013; 6: 25–34. [in Russian]
- Girish MP, Bahl V, Jadhav U et al. Blood pressure control of fixed dose, perindopril/amlodipine combination treatment in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy or on two drug combination therapy. *J Hypertens* 2010; 28 (E-suppl. A): e98 [Abstract].
- Hatala R et al. SYMBIO: Results of a longitudinal study of optimized blood pressure-lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine. *J Hypertens* 2010; 28: 98–9.
- Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени врачей-участников программы ПРОРЫВ. Неконтролируемая АГ – новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология. 2012; 2: 29–35. / Karpov Iu.A., Deev A.D. ot imeni vrachei-uchastnikov programmy PRORYV. Nekontroliruemaiia AG – novye vozmozhnosti v reshenii problemy povysheniia effektivnosti lecheniia. *Kardiologiya*. 2012; 2: 29–35. [in Russian]
- Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Деев А.Д. Исследование ПРОРЫВ 2: влияние фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на артериальное давление, измеренное в кабинете врача, с помощью суточного мониторирования и самоконтроля, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Атмосфера. Новости кардиологии. 2014; 1: 2–8. / Karpov Iu.A., Gorbunov V.M., Deev A.D. Issledovanie PRORYV 2: vliianie fiksirovannoi kombinatsii perindopril/amlodipin na arterial'noe davlenie, izmerennoe v kabine-te vracha, s pomoshch'iu sutochnogo monitorirovaniia i samokontroli-a, u patientsov s nekontroliruemoi arterial'noi gipertoniei. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2014; 1: 2–8. [in Russian]
- Gupta AK, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents, A Meta-Analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: temorozova@gmail.com

Андреев Сергей Сергеевич – ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Зависимость эффективности фозиноприла от исходного состояния структуры общих сонных артерий, внутрисосудистого кровотока и центральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией

Л.В.Мельникова, Л.Ф.Бартош, О.А.Гречишкина[✉]

ГБОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Минздрава России. 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а

Цель. Изучить изменения структурно-функциональных особенностей общих сонных артерий (ОСА) и параметров центральной гемодинамики под влиянием фозиноприла у больных гипертонической болезнью в зависимости от достижения целевых цифр артериального давления (АД).

Материал и методы. В исследование включены 116 больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ). Всем пациентам проводилось общее клиническое исследование; ультразвуковое сканирование ОСА с оценкой структуры и внутрисосудистого кровотока, эхокардиография с определением параметров центральной и внутрисосудистой гемодинамики; суточное мониторирование АД (СМАД) до включения в исследование и через 24 нед на фоне антигипертензивной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента фозиноприлом. Выделены две группы пациентов: первую группу составили 74 человека с достижением целевых показателей артериального давления (АД), вторую – 42 человека, у которых не было достигнуто целевых цифр АД.

Результаты. В первой группе отмечалось статистически значимое уменьшение удельного периферического сопротивления, увеличение систолического индекса, коэффициента растяжимости ОСА, пиковой скорости кровотока. Во второй группе удельное периферическое сопротивление значимо выросло, толщина комплекса интима–медиа увеличилась, уменьшилась пиковая скорость кровотока.

Заключение. Эффективность фозиноприла зависит от исходного состояния общего периферического сопротивления, минутного объема сердца, структурно-функциональных особенностей артерий эластического типа.

Ключевые слова: центральная и внутрисосудистая гемодинамика, артериальная гипертензия, эффективность и неэффективность монотерапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

[✉]olgrec@mail.ru.

Для цитирования: Мельникова Л.В., Бартош Л.Ф., Гречишкина О.А. Зависимость эффективности фозиноприла от исходного состояния структуры общих сонных артерий, внутрисосудистого кровотока и центральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 30–33.

Dependence of the efficiency of the initial state of fosinopril structure common carotid arteries, intravascular blood flow and central hemodynamics at patients with arterial hypertension

L.V.Melnikova, L.F.Bartosh, O.A.Grechishkina[✉]

Penza Institute of Postgraduate Medical of the Ministry of Health of the Russian Federation. 440060, Russian Federation, Penza, ul. Stasova, d. 8a

Aim. To study changes in structural and functional features of the common carotid arteries and central hemodynamic parameters under the influence of fosinopril at hypertensive patients depending on achieving target blood pressure.

Material and methods. The study included 116 patients with essential hypertension. All patients underwent a general clinical study, an ultrasound scan of the common carotid arteries (CCA) with the assessment of the structure and intravascular blood flow, and echocardiography with the definition of the parameters of central hemodynamic and intravascular, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) before the study and after 24 weeks of antihypertensive therapy angiotensin –converting enzyme fosinopril. Two groups of patients: the first group consisted of 74 people with the achievement of the targets of blood pressure (BP), the second 42 people who have not been achieved target BP levels.

Results. In the first group there was a statistically significant decrease in the proportion of peripheral resistance, increased systolic index, distensibility coefficient of the common carotid arteries peak flow velocity. In the second group specific peripheral resistance was significantly increased, the thickness of the intima–media increased, decreased peak flow velocity.

Conclusion. Effectiveness depends on fosinopril initial state total peripheral resistance, cardiac output, structural and functional features elastic arteries.

Key words: central and intravascular hemodynamic, arterial hypertension, and the effectiveness of monotherapy with ACE inhibitors.

[✉]olgrec@mail.ru.

For citation: Melnikova L.V., Bartosh L.F., Grechishkina O.A. Dependence of the efficiency of the initial state of fosinopril structure common carotid arteries, intravascular blood flow and central hemodynamics at patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 30–33.

Введение

Профилактика и лечение эссенциальной гипертензии ввиду высокой медико-социальной значимости этого заболевания являются приоритетной задачей современной кардиологии [1]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – один из пяти основных классов антигипертензивных препаратов, рекомендуемых к лечению при гипертонической болезни [2]. В клинической практике выбор данного класса осуществляется с учетом противопоказаний, наличия сопутствующих заболеваний, факторов риска и поражения органов-мишеней [3]. Современные исследования показывают, что подход к терапии, основанный на приоритетности «снижения артериального давления (АД) перед выбором

средства для достижения целевого значения» и подбор препарата методом проб и ошибок не оправданы [4]. Исследование центральной и внутрисосудистой гемодинамики у конкретного пациента имеет существенное значение для определения эффективного препарата, поскольку гипотензивные средства снижают АД преимущественно путем уменьшения периферического сосудистого сопротивления, обусловленного структурно-функциональными свойствами артериальной системы, или снижения сердечного выброса. Вместе с тем особенности воздействия ИАПФ на сосудистую стенку и внутрисосудистый кровоток в зависимости от исходного состояния центральной гемодинамики в настоящее время неизвестны.

Материал и методы исследования

В исследование включены 116 больных эссенциальной АГ (56 мужчин, 60 женщин), средний возраст 46,4±8,4 года (от 35 до 58 лет), средняя продолжительность АГ составила 7,5±2,1 года (от 4 до 11 лет), среднее систолическое АД – САД 145,8±12,9 мм рт. ст. (от 135 до 175 мм рт. ст.), среднее диастолическое АД – ДАД 84,1±9,9 мм рт. ст. (от 90 до 115 мм рт. ст.). Критериями исключения являлись неудовлетворительная ультразвуковая визуализация, патологическая извитость и стеноз общих сонных артерий (ОСА), наличие ассоциированных клинических состояний, беременность, вазоренальная гипертензия, гипертензия «белого халата». Проводилось ультразвуковое исследование ОСА, эхокардиография с помощью ультразвуковой системы Vivid 7 Dimension (GE, США) до включения в исследование и через 24 нед на фоне антигипертензивной терапии. Измерялись диаметр ОСА в систолу и диастолу, толщина комплекса интима–медиа (ТИМ) на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации по задней стенке, определялись пиковые скорости кровотока в систолу и диастолу (V_{ps} , V_d); усредненная по времени максимальная и средняя скорости кровотока (TAMX, TAMN), индекс периферического сопротивления и индекс резистентности (PI, RI). Для оценки эластичности ОСА рассчитывались коэффициент релаксационности (DC) и индекс жесткости (β) по формулам:

$$DC = 2 \times \Delta D / \Delta P / D [10^{-3} / \text{кПа}],$$

$$\beta = \log(\text{САД} / \text{ДАД}) / (\Delta D / D),$$

где D – диастолический диаметр артерии, ΔD – изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла, ΔP – пульсовое АД [5, 6].

Исследование центральной и внутрисердечной гемодинамики проводилось при помощи эхокардиографии в М- и В-режимах с использованием стандартных эхокардиографических позиций согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества [7]. Для определения состояния центральной гемодинамики рассчитывались:

• минутный объем крови (МОК):

$$\text{МОК} = \text{УО} \times \text{ЧСС},$$

где УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений;

• общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) по формуле Франка;

• удельное периферическое сопротивление (УПС):

$$\text{УПС} = \text{ОПСС} / \text{ППТ},$$

где ППТ – площадь поверхности тела по D.Dubois;

• сердечный индекс (СИ):

$$\text{СИ} = \text{МОК} / \text{ППТ}.$$

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществлялось аппаратом ВРLab МнСДП-2 (Петр Телегин, Нижний Новгород) по общепринятой методике [8] в режиме: в дневное время – каждые 15 мин, ночью – каждые 30 мин. Оценивались показатели среднесуточного, среднедневного, средненочного САД и ДАД.

При лечении использовался ИАПФ фозиноприл (Фозикард, «Актавис», Исландия). Препарат назначался в дозировке от 10 мг/сут. Дизайн исследования заключался в следующей последовательности событий. Еженедельно в течение 1-го месяца производился контроль путем измерения офисного АД и оценки объективного и субъективного статуса пациента. При неэффективности дозы она увеличивалась по 5 мг/сут до достижения максимального значения 40 мг/сут при хорошей переносимости. Если в результате подбора дозы фозиноприла целевые показатели АД не были достигнуты, но дальнейшее снижение АД сопровождалось негативными субъективными ощущениями больного (головокружение, слабость), назначалась предшествующая дозировка препарата. В случае необходимости присоеди-

Таблица 1. Исходные клиничко-демографические показатели пациентов с АГ (M±SD)

Показатель	Группа с достигнутыми целевыми показателями АД	Группа с недостигнутыми целевыми показателями АД
Число пациентов, n	74	42
мужчины, n/%	35/47	19/45
женщины, n/%	39/53	23/55
Возраст, лет (M±SD)	50,2±8,4	51,3±8,2
<i>Антропометрические показатели</i>		
Масса тела, кг (M±SD)	82,2±21,8	83,8±18,3
Рост, см (M±SD)	169±11	167±12
Объем талии, см (M±SD)	87,4±17,9	98,7±10,5
Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD)	28,2±5,5	29,9±5,1
<i>Офисное АД</i>		
САД, мм рт. ст.	160,4±19,3	162,6±16,1
ДАД, мм рт. ст.	103,7±7,2	105,8±4,3
<i>Характеристика АД по СМАД</i>		
Среднее САД, мм рт. ст.	151,4±13,2	156,7±16,2
Среднее ДАД, мм рт. ст.	87,3±14,7	90,8±5,3
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	144,7±12,6	148,5±9,3
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	92,4±6,3	95,6±12,4
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	130,5±17,2	132,3±14,6
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	77,4±14,3	82,1±13,6

Примечание. При сравнении двух групп различия недостоверны, $p \geq 0,05$.

Таблица 2. Динамика параметров центральной гемодинамики за 24 нед при лечении фозиноприлом (M±SD)

Параметр	Группа с достигнутыми целевыми показателями АД (n=74)			Группа с недостигнутыми целевыми показателями АД (n=42)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
УПС, дин/см/с ⁵ /м ²	1106,6±100,7	811,7±120,4	0,0001	832,1±152,8*	807,2±104,3	0,3500
СИ, л/мин/м ²	2,3±0,6	2,8±0,8	0,0001	2,5±0,6	2,3±0,4	0,0759
ЧСС, уд/мин	71,5±14,0	76,0±13,2	0,0461	68,8±13,8	69,2±13,0	0,8916
УО левого желудочка, мл	63,2±10,7	72,9±18,4	0,0001	78,8±14,5*	72,0±11,5	0,0001
ФВ ЛЖ, %	60,0±5,8	62,8±4,9	0,0095	62,0±6,6	65,8±2,8	0,0006
САД, мм рт. ст.	160,4±19,3	126,5±8,0	0,0001	162,6±16,1	147,2±10,8	0,0001
ДАД, мм рт. ст.	103,4±6,5	75,2±8,1	0,0001	105,4±4,2	95,4±11,1	0,0001
МОС, мл	4,6±1,4	5,6±1,7	0,0001	5,4±1,2*	4,9±0,9	0,0337
ОПСС, дин/см/с ⁵	2090,3±247,3	1584,8±298,1	0,0001	1767,3±122,5*	1707,1±111,3	0,0208

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; *p<0,05 при сравнении с показателями 1-й группы до лечения.

Таблица 3. Изменения внутрисосудистой гемодинамики и структурно-функциональных особенностей ОСА за 24 нед при лечении фозиноприлом (M±SD)

Параметр	Группа с достигнутыми целевыми показателями АД (n=74)			Группа с недостигнутыми целевыми показателями АД (n=42)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
ТИМ, см	0,073±0,028	0,067±0,013	0,0967	0,068±0,015	0,074±0,008	0,0248
Диаметр ОСА	0,61±0,05	0,61±0,04	1,0000	0,62±0,06	0,61±0,08	0,5187
DC, кПа/10 ³	33,5±11,7	48,4±29,0	0,0001	40,7±18,4*	29,6±8,7	0,0007
β, у.е.	5,4±2,1	5,3±1,2	0,7226	4,6±1,1*	6,1±1,4	0,0001
Vps, см/с	94,2±32,3	109,2±27,6	0,0028	107,2±21,8*	87,2±12,8	0,0001
Vd, см/с	27,3±8,2	28,1±4,0	0,4519	28,4±7,7	23,9±4,1	0,0013
TAMX, см/с	47,6±17,2	48,8±7,8	0,5855	50,3±10,7	42,7±7,5	0,0003
TAMN, см/с	28,3±9,1	29,5±4,6	0,3130	30,4±6,4	26,0±6,1	0,0018
RI	0,71±0,03	0,73±0,06	0,0113	0,73±0,06*	0,72±0,04	0,3714
PI	1,4±0,1	1,7±0,6	0,0001	1,6±0,4*	1,6±0,5	1,0000

Примечание. PI – пульсаторный индекс, RI – индекс резистентности; *p<0,05 при сравнении с показателями 1-й группы до лечения.

нения дополнительных групп гипотензивных препаратов пациент исключался из исследования.

Эффективность антигипертензивной терапии оценивалась при помощи офисного измерения АД и СМАД; критерием эффективности лечения считалось достижение целевых показателей АД: офисного АД (<140/90 мм рт. ст.); среднесуточного АД (<125/80 мм рт. ст.), среднедневного АД (<135/85 мм рт. ст.), средненочного АД (<120/70 мм рт. ст.) по данным СМАД [9, 10].

СМАД проводилось до начала наблюдения и через 24 нед на фоне антигипертензивной терапии. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России. Все пациенты знакомы с протоколом и условиями проведения эксперимента, о чем подписывали информированное согласие.

Были выделены 2 группы пациентов: 1-ю группу составили 74 человека с эффективной терапией фозиноприлом (средняя доза препарата 17,1±6,9 мг/сут), 2-ю – 42 человека (средняя доза 25,2±6,4 мг/сут), у которых не было достигнуто целевых показателей АД. По исходным клинико-демографическим характеристикам группы между собой не различались (табл. 1).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Характер распределения признака оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Во всех случаях выявлено нормальное распределение. Вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD). Сравнение количественных переменных в группах производилось с помощью дисперсионного ана-

лиза, для двух независимых выборок использовался непарный t-критерий, для двух зависимых выборок – парный t-критерий. Различия средних величин считались достоверными при уровне значимости p<0,05.

Результаты исследования

По данным индивидуального анализа доза фозиноприла 10 мг/сут оказалась эффективной в 14 случаях, 15 мг/сут – у 22 пациентов, 20 мг/сут – у 32 больных, 6 пациентам потребовалось увеличение дозы до 25 мг/сут. Среди пациентов с недостигнутым уровнем целевого АД в 23 случаях применялась доза фозиноприла 20 мг/сут, в 15 случаях – 30 мг/сут, 2 больных принимали по 35 мг/сут и 2 – по 40 мг/сут.

Сравнительный анализ исходных параметров центральной гемодинамики показал различия между группами с достигнутым и недостигнутым целевым уровнем АД. Так, 1-я группа характеризовалась более высоким уровнем периферического сосудистого сопротивления (УПС 1106,6±100,7 дин/см/с⁵/м², ОПСС 2090,3±247,3 дин/см/с⁵) и меньшим сердечным выбросом (УО 63,2±10,7 мл, минутный объем сердца – МОС 4,6±1,4 мл) по сравнению со 2-й [УПС 832,1±152,8 дин/см/с⁵/м² (p<0,0001), ОПСС 1767,3±122,5 дин/см/с⁵ (p<0,0001), УО 78,8±14,5 мл (p<0,0001), МОС 5,4±1,2 мл (p=0,024)].

В результате лечения (табл. 2) в 1-й группе АД снизилось до целевых значений: САД – с 160,4±19,3 до 126,5±8,0 мм рт. ст., ДАД – с 103,4±6,5 до 75,2±8,1 мм рт. ст. (p<0,0001); при этом УПС статистически значимо умень-

шилось с $1106,6 \pm 100,7$ до $811,7 \pm 120,4$ дин/см/с⁻⁵ ($p < 0,0001$), а систолический индекс (СИ) возрос с $2,3 \pm 0,6$ до $2,8 \pm 0,8$ л/мин/м² ($p < 0,0001$). Во 2-й группе на фоне лечения не были достигнуты целевые уровни АД, хотя САД значительно снизилось: с $162,6 \pm 16,1$ до $147,2 \pm 10,8$ мм рт. ст., а ДАД – с $105,4 \pm 4,2$ до $95,4 \pm 11,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). При этом УПС и СИ существенно не менялись.

При анализе структурно-функциональных особенностей ОСА (табл. 3) не отмечалось существенного изменения ТИМ в 1-й группе, а во 2-й данный показатель увеличился с $0,068 \pm 0,015$ до $0,074 \pm 0,008$ мм ($p = 0,0248$).

В группе эффективного лечения DC ОСА возрос с $33,5 \pm 11,7$ до $48,4 \pm 29,0$ кПа/10³ ($p < 0,0001$), увеличилась пиковая систолическая скорость кровотока с $94,2 \pm 32,3$ до $109,2 \pm 27,6$ см/с ($p = 0,0028$), RI и PI повысились с $0,71 \pm 0,03$ до $0,73 \pm 0,06$ ($p = 0,0113$) и с $1,4 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,6$ ($p = 0,0001$) соответственно.

Во 2-й группе DC достоверно уменьшился с $40,7 \pm 18,4$ до $29,6 \pm 8,7$ кПа/10³ ($p = 0,0007$), β увеличился с $4,6 \pm 1,1$ до $6,1 \pm 1,4$ у.е. ($p < 0,0001$), уменьшились скоростные характеристики кровотока: пиковая систолическая скорость – с $107,2 \pm 21,8$ до $87,2 \pm 12,8$ см/с ($p < 0,0001$), конечная диастолическая – с $28,4 \pm 7,7$ до $23,9 \pm 4,1$ см/с ($p = 0,0013$), TAMX – с $50,3 \pm 10,7$ до $42,7 \pm 7,5$ см/с ($p = 0,0003$), TAMN – с $30,4 \pm 6,4$ до $26,0 \pm 6,1$ см/с ($p = 0,0018$).

Обсуждение

В результате проведенного исследования наблюдалось статистически значимое снижение ОПСС и УПС у пациентов 1-й группы. Это согласуется с механизмом действия препарата и наблюдениями других авторов [9, 10]. У больных с недостигнутыми целевыми показателями АД изначально наблюдали более низкое периферическое сосудистое сопротивление и высокий сердечный выброс по сравнению с 1-й группой. Это свидетельствует о преобладании гипердинамического типа центральной гемодинамики среди данного контингента больных. На фоне проведенного лечения в 1-й группе происходили ожидаемые

изменения: в результате снижения периферической системной резистентности (постнагрузки) [11] повышался сердечный выброс. Во 2-й группе, напротив, УО и МОК уменьшались, что можно объяснить венодилатацией и, таким образом, снижением преднагрузки [12].

Изменения показателей центральной гемодинамики сопровождалась вариабельностью внутрисосудистого кровотока и структурно-функциональных свойств ОСА. В 1-й группе через 24 нед лечения фозиноприлом наблюдалось снижение жесткости сосудистой стенки и увеличение скоростных характеристик кровотока в ОСА. Положительное действие ИАПФ на эластические свойства сосудов в настоящее время доказано в ряде исследований [13, 14]. Во 2-й группе после проведенной терапии произошло снижение эластических свойств сосудистой стенки, а скоростные параметры уменьшились. Известно, что уменьшение сердечного выброса и снижение кровотока в каротидном синусе воспринимается механорецепторами аорты и ОСА, рефлекторно повышая тонус симпатической иннервации и увеличивая выделение адреналина из мозгового слоя надпочечников [15]. Именно этим, на наш взгляд, и объяснялась недостаточная эффективность проводимой монотерапии. Сохраняющийся повышенный уровень АД способствовал ухудшению структурно-гемодинамических особенностей крупных сосудов: за 24 нед произошло снижение эластических свойств сосудистой стенки и достоверно увеличилась ТИМ по сравнению с исходными величинами, хотя и оставалась в пределах нормативных значений (менее 0,9 мм согласно Национальным рекомендациям по лечению артериальной гипертензии, 2010).

Заключение

Эффективность фозиноприла зависит от исходного состояния общего периферического сопротивления, МОК, структурно-функциональных особенностей артерий эластического типа.

Конфликт интересов не заявляется.

Литература/References

1. Мартынов А.И. Гипертоническая болезнь (особенности лечения в зависимости от клинических проявлений; роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента). Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009; 2: 4–7. / Martynov A.I. Gipertonicheskaia bolezn' (osobennosti lecheniia v zavisimosti ot klinicheskikh proiavlenii; rol' ingibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta). Kardiologiya i serdechno-sosudistai khirurgiya. 2009; 2: 4–7. [in Russian]
2. Клинические рекомендации МЗ РФ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. М., 2013. / Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. M., 2013. [in Russian]
3. Клиническая фармакология по Гудману и Пилману. Т. 2. Пер. с англ. М.: Практика, 2006. / Clinical Pharmacology of Goodman and Gilman. Book two. Translation from English. M.: Practice, 2006. [in Russian]
4. Гогин Е.Е. Задачи оптимизации базисной (патогенетической) и симптоматической терапии артериальной гипертензии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009; 3: 4–10. / Gogin E.E. Problems of optimization of basic (pathogenetic) and symptomatic therapy of arterial hypertension. Kardiologiya i serdechno-sosudistaja hirurgija. 2009; 3: 4–10. [in Russian]
5. Reneman RS, van Merode T, Hick P et al. Cardiovascular applications of multi-gate pulsed Doppler systems. Ultrasound Med Biol 1986; 12: 465–71.
6. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S et al. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. Cardiovascular Res 1987; 21: 678–87.
7. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006; 7 (2): 79–108.
8. Бартош Л.Ф., Дорогова И.В. Артериальные гипертензии у беременных. М.–Н.Новгород: Деком, 2007. / Bartosh L.F., Dorogova I.V. Arterial hypertension at pregnant women. Moskva–N.Novgorod: Dekom, 2007. [in Russian]
9. Барсуков А.В., Шустов С.Б. Артериальная гипертензия. Клиническое профилирование и выбор терапии. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2004. / Barsukov A.V., Shustov S.B. Arterial hypertension. Clinical profile and selection of therapy. Sankt-Peterburg: LB-Spb, 2004. [in Russian]
10. Ослопов В.Н., Ослопова Ю.В., Макаров М.А. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента последнего поколения фозиноприл при лечении артериальной гипертензии и комплексной органопroteкции. Практическая медицина. 2013; 3: 139. / Osloпов V.N., Osloпова Yu.V., Makarov M.A. Inhibitor angiotensin-converting enzyme inhibitor fosinopril in treatment of the latest generation of hypertension and integrated organoprotection. Prakticheskaya meditsina. 2013; 3: 139. [in Russian]
11. Руководство по кардиологии: Учебное пособие в 3 т. Под ред. Г.И.Сторожакова, А.А.Горбаченкова. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Guide to cardiology: The manual in 3 t. Pod red. G.I.Storozhakova, A.A.Gorbachenkova. T. 2. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
12. Demers C, Mody A, Teo KK et al. ACE Inhibitors in Heart Failure: What More Do We Need to Know? Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5 (6): 351–9.
13. Asmar R, Topouchian J, Pannier B et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. Comprior study. Hypertension 2001; 19 (4): 813–8.
14. Мельникова Л.В., Бартош Л.Ф. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента фозиноприла на внутрисосудистый кровоток у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2011; 3 (17): 236–9. / Melnikova L.V., Bartosh L.F. Influence of inhibitor of angiotensin-prevrashchayushchy enzyme fosinopril on an intravascular blood-groove at patients with arterial hypertension. Arterial'naja gipertenzija. 2011; 3 (17): 236–9. [in Russian]
15. Штрыголь С.Ю. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечной недостаточности. Провизор. 2005; 17: 37–41. / Shtrygol S.Yu. Angiotensin converting enzyme Inhibitors in the treatment of heart failure. Pharmacist. 2005; 17: 37–4. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мельникова Людмила Владимировна – д-р мед. наук, зав. каф. ультразвуковой диагностики ГБОУ ДПО ПИУВ

Бартош Леонид Федорович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, общей врачебной практики, эндокринологии, гастроэнтерологии ГБОУ ДПО ПИУВ

Гречишкина Ольга Александровна – аспирант каф. терапии, общей врачебной практики, эндокринологии, гастроэнтерологии ГБОУ ДПО ПИУВ. E-mail: olgres@mail.ru

Гендерные различия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и их взаимосвязь с гуморальными факторами у пациентов с артериальной гипертензией

Г.М.Дадашова[✉]

НИИ кардиологии Азербайджана им. Дж.Абдуллаева. 1072AZ, Азербайджан, Баку, ул. Фатали Хана Хойского, 101А

Цель исследования. Изучить гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оценить взаимосвязь состояния РААС с уровнем женских половых гормонов, альдостерона, активности ренина плазмы при артериальной гипертензии (АГ) у женщин в постменопаузе.

Материалы и методы. Обследованы 35 пациентов с АГ 1–3-й степени, средний возраст 56,8±6,9 года. Группу контроля составил 21 здоровый человек с нормальным индексом массы тела. Каждая из этих групп была разделена на подгруппы по половому признаку: группу IA составили здоровые мужчины (n=10), группу IB – здоровые женщины (n=11), группу IIA – мужчины с АГ (n=17), группу IIB – женщины с АГ (n=18). Оценку гормонального статуса проводили с определением уровней эстрадиола, тестостерона, альдостерона, активности ренина плазмы в сыворотке крови с помощью радиоиммунного анализа.

Результаты. Концентрация альдостерона в группе IIB составила 169,8±109,9 пг/мл и была достоверно выше ($p<0,05$) по сравнению с группой IIA (98,1±47,4 пг/мл). У женщин с АГ наблюдалась более чем двукратное повышение уровня ренина по сравнению с мужчинами с АГ (3,8±2,2 vs 1,5±1,3). Статистически значимые различия гормонального профиля проявились в виде более низкой концентрации тестостерона в группе IB по сравнению с группой IA (0,2±1,08 vs 6,8±2,7), $p<0,05$. В группе пациенток с АГ (группа IIB) была обнаружена высокая концентрация тестостерона (в 9,5 раза) по сравнению с контрольной группой женщин (группа IB).

Заключение. У больных АГ обнаружены гендерные различия состояния РААС с более высокой концентрацией альдостерона и ренина у женщин в постменопаузе, чем у мужчин сопоставимой группы. Уровень тестостерона у женщин с АГ достоверно превышал значения в сравнении с контрольной группой женщин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мужчины, женщины, альдостерон, ренин, тестостерон, постменопауза.

[✉]gulnazdashova@mail.ru

Для цитирования: Дадашова Г.М. Гендерные различия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и их взаимосвязь с гуморальными факторами у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 34–38.

Gender differences renin-angiotensin-aldosterone system and its relation to humoral factors in patients with arterial hypertension

G.M.Dadashova[✉]

Djh.Abdullayev SRI of Cardiology of Azerbaijan. 1072AZ, Azerbaidzhan, Baku, ul. Fatali Khana Khoiskogo, 101A

Aim. Explore gender characteristics of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), to assess the state of the RAAS relationship with the level of female sex hormones, aldosterone, plasma renin activity in patients with arterial hypertension (AH) in postmenopausal women.

Materials and methods. The study included 35 patients with hypertension 1–3-th degree, the average age 56.8±6.9 years. The control group included 21 healthy people with a normal body mass index (BMI). Each of these groups was divided into subgroups by gender: group IA included healthy men (n=10), group IB – healthy women (n=11), group IIA – men with hypertension (n=17), group IIB – Women with hypertension (n=18). Evaluation was carried out with a hormonal status determining levels of estradiol, testosterone, aldosterone, plasma renin activity in the serum.

Results. Aldosterone concentration in group IIB was 169.8±109.9 pg/ml and was significantly higher ($p<0.05$) than in the group IIA 98.1±47.4 pg/ml. In women with hypertension was observed in more than two-fold increase in renin than men with hypertension (3.8±2.2 vs 1.5±1.3). Statistically significant differences in hormonal profile manifested in the form of a lower concentration of testosterone in the group IB compared to the group IA (0.2±1.08 vs 6.8±2.7), $p<0.05$. In the group of patients with hypertension (group IIB) was detected with a high concentration of testosterone (9.5 times) when compared with a control group of women (group IB).

Conclusion. Hypertensive patients were found gender differences in the state of the RAAS with a higher concentration of aldosterone and renin in postmenopausal women than in men of comparable groups. Testosterone levels in women with hypertension was significantly higher than the values in comparison with the control group of women.

Key words: hypertension, men, women, aldosterone, renin, testosterone, postmenopaus.

[✉]gulnazdashova@mail.ru

For citation: Dadashova G.M. Gender differences renin-angiotensin-aldosterone system and its relation to humoral factors in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 34–38.

Введение

В попытке объяснений гендерных различий при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) подвергалась интенсивному исследованию [1, 2]. Действительно, при прогрессировании ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии (АГ), а также сердечной недостаточности имеют место два основных фактора в целом: отображения определенных гендерных отличий, а также усиление РААС. Данные эпидемиологических и клинических исследований позволяют предположить, что компоненты циркулирующей, а также тканевой РААС заметно зависят от пола. До наступления менопаузы АГ в женской популяции выявляется гораздо реже, чем в мужской, что объясняется разнонаправленными эффектами воздействия тестостерона и эстрогена на тонус гладкой мускулатуры

сосудов. Существуют и иные зависимые от пола отличительные особенности сердечно-сосудистой системы. В самом деле, некоторые исследования показали важность взаимодействия между половыми гормонами и РААС в регуляции функции сердечно-сосудистой системы и артериального давления (АД). Кроме того, дифференциальные эффекты эстрогенов и андрогенов на экспрессию и активность компонентов РААС могли бы объяснить половые различия в уровнях АД и развитие и прогрессирование ССЗ и АГ.

Особенности этиологии, патогенеза, клинических проявлений разных заболеваний у мужчин и женщин послужили основой для развития гендерных подходов к лечению. Наибольшее изучение этой проблемы наблюдалось в кардиологии, поскольку отличия в факторах риска, клинических проявлениях, диагностических и лечебных

подходах к лечению мужчин и женщин более всего выражены именно при ССЗ [1].

Большинство первых многоцентровых контролируемых исследований в кардиологии проводилось в мужской популяции с учетом относительно более ранней заболеваемости и смертности этой категории населения. Во многих странах стали появляться разные программы, посвященные профилактике ССЗ у женщин [2, 3]. В последние десятилетия недооценка риска развития ССЗ у женщин сменилась бурным ростом интереса к проблемам женского здоровья. В 2004 г. в США впервые были изданы специальные рекомендации, посвященные этой проблеме, обновленные в 2007 г. [4, 5]. Европейское общество кардиологов содействовало созданию программы «Женское сердце» [6, 7]. Стратегический план действий по охране здоровья женщин в Европе (Всемирная организация здравоохранения, 2001 г.) особую роль отводит социальным факторам.

Гендерным особенностям сердечно-сосудистой и других систем организма посвящено много работ [1–11]. Например, были выявлены меньший индекс массы тела (ИМТ), меньший размер не только сердца и коронарных сосудов, но и всех органов тела у женщин по сравнению с мужчинами, что вследствие имеет большие объемы распределения фармакологических препаратов у мужчин. Большой процент жировой ткани, способствующий более выраженному действию липотропных препаратов, изменение количества жидкости в зависимости от периодов менструального цикла, высокая концентрация эстрадиола крови в женском организме в противоположность высокой концентрации тестостерона у мужчин (с соответствующим мышечным метаболизмом), а также более низкий уровень клубочковой фильтрации и клиренса креатинина у женщин определяют ряд различий между фармакодинамикой и фармакокинетикой лечебных препаратов [8–11].

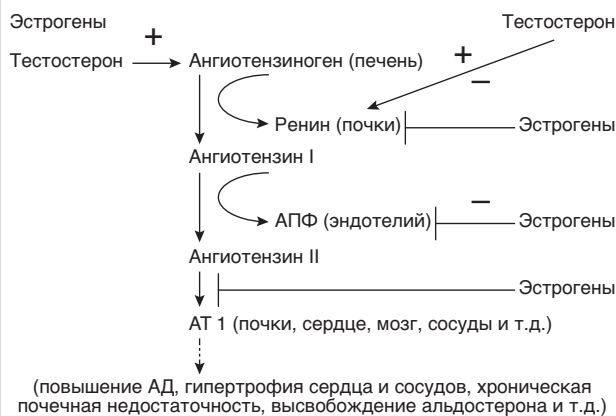
Также есть еще ряд физиологических гендерных особенностей сердечно-сосудистой системы, например, частота сердечных сокращений в покое у женщин более высокая, чем у мужчин, в среднем на 3–5 уд/мин, тогда как продолжительность сердечного цикла, несмотря на то что она зависит от менструального цикла и удлиняется в период менструации, выше у мужчин.

Выявлено, что у женщин в сравнении с мужчинами больше сердечный индекс, меньше общее периферическое сосудистое сопротивление, однако вариабельность АД в течение суток высокая, что может быть обусловлено повышенным уровнем норадреналина в крови и повышением чувствительности к нему сосудов в ответ на психоэмоциональный стресс [12–14].

Факторы риска также могут носить гендер-специфический характер. К специфическим для мужчин факторам риска развития ССЗ относят возраст, дефицит тестостерона. Хорошо известно, что АГ и метаболические нарушения при беременности являются специфическими факторами риска развития ССЗ у женщин, так же как и гормональная контрацепция, менопауза, гистероэктомию [15].

Активация симпатoadреналовой системы и РААС лежит в основе развития АГ у обоих полов. Активация описанных рецепторов приводит к каскаду реакций (см. рисунок). Влияние эстрогенов на сосудистую стенку осуществляется и путем снижения содержания ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в плазме крови. Это существенный момент для женщин с АГ, так как высокие уровни ренина, ангиотензина II и эндотелина коррелируют с плохой выживаемостью таких пациенток. При дефиците эстрогенов отмечается снижение фибринолитической активности, вызываемое повышением содержания ингибитора активатора плазминогена 1-го типа. В литературе имеются указания на возрастные концентрации фактора VII, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа в плазме крови у женщин в постменопаузе. Также эстрогены блокируют агрегацию тромбоцитов, увеличивают продукцию простациклина [16].

Каскад, ведущий к образованию ангиотензина II, и влияние эстрогена и тестостерона на разные компоненты.



Период менопаузы сопровождается дефицитом эстрогенов, приводя к снижению концентрации в крови таких мощных вазодилататоров, как оксид азота и простациклин, а также способствуя увеличению внутриклеточного кальция. Также в этот период увеличивается секреция эндотелина-1 [17], способствуя увеличению реабсорбции натрия в почках и усилению оксидативного стресса. Следовательно, гипоестрогенемия может вызвать эндотелиальную дисфункцию, вазоконстрикцию и, в конечном счете, повышение АД.

В период менопаузы также снижается уровень прогестерона, который подавляет ионный ток через кальциевые каналы, приводя к увеличению тонуса сосудов. Еще одним эффектом прогестерона является уменьшение реабсорбции натрия в почечных канальцах и увеличение тем самым натрийуреза, обеспечивающее антиальдостероновый эффект. Таким образом, дефицит прогестерона приводит к относительному гиперальдостеронизму, вызывая задержку натрия, воды и увеличение объема циркулирующей крови [15–19].

При изучении гендерных особенностей патогенеза хронической сердечной недостаточности обратили внимание на роль такого фактора, как дефицит тестостерона. G.Philips и соавт. (1994 г.) установили, что снижение уровня тестостерона связано с увеличением риска развития ССЗ [20]. Исследование Tromso Study показало, что концентрация общего тестостерона и гормона, связывающего половые стероиды, обратно пропорциональна систолическому АД (САД) и массе миокарда левого желудочка (ЛЖ) [21].

Таким образом, снижение концентрации тестостерона может не только вызывать развитие ССЗ, но и способствовать возникновению разных метаболических нарушений. Среди всех общих факторов риска диабет, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемия у женщин в большей степени увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений, чем в мужской популяции, в которой холестерин – общий и липопротеидов низкой плотности – более значимы [22].

У женщин достоверно чаще определяются признаки поражения органов-мишеней – ретинопатии, концентрического типа гипертрофии ЛЖ и диастолической дисфункции ЛЖ [2, 23].

Таким образом, несмотря на значительный интерес к изучению гендерных вопросов патогенеза ССЗ, данные литературы в отношении особенностей функционирования РААС в период гормональной перестройки весьма неоднозначны. Большинство исследователей сходятся во мнении, что отличительные характеристики действия мужских и женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему объясняют половые особенности кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

Механизмы, лежащие в основе гендерных различий относительно распространенности и прогрессирования

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных мужчин

Показатель	Группа IA (n=10)	Группа IIA (n=17)
Возраст, лет	52,1±5,7	50,9±9,1
САД, мм рт. ст.	122,6±5,4	181,4±22,1*
ДАД, мм рт. ст.	74,4±7,3	96,7±13,1*
ИМТ, кг/м ²	24,2±1,0	34,8±7,3*

* $p < 0,05$ по сравнению с группой IA.**Примечание.** Здесь и далее в табл. 2 ДАД – диастолическое АД.

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных женщин

Показатель	Группа IB (n=11)	Группа IIB (n=18)
Возраст, лет	52,6±6,1	53,7±5,7
САД, мм рт. ст.	115,5±8,0	179,2±21,1*
ДАД, мм рт. ст.	72,4±5,5	102,3±10,4*
Продолжительность постменопаузы, годы	1,7±2,6	5,0±4,5*
ИМТ, кг/м ²	23,2±1,5	37,2±3,7*

* $p < 0,05$ по сравнению с группой IB.

Таблица 3. Сравнение гормонального спектра у обследованных здоровых мужчин и женщин

Показатель	Группа IA (n=10)	Группа IB (n=11)
Эстрадиол, пг/мл	47,2±15,7	51,3±39,8
Тестостерон, нг/мл	6,8±2,7	0,2±1,08*
Альдостерон, пг/мл	69,3±54,9	71,5±48,2
АРП, нг/мл в час	1,2±0,6	1,3±1,0

* $p < 0,05$ по сравнению с группой IB.

Таблица 4. Сравнение гормонального спектра у обследованных мужчин и женщин с АГ

Показатель	Группа IIA (n=17)	Группа IIB (n=18)
Эстрадиол, пг/мл	49,7±19,8	45,2±55,3
Тестостерон, нг/мл	3,8±4,2	1,9±0,13*
Альдостерон, пг/мл	98,1±47,4	169,8±109,9*
АРП, нг/мл в час	1,5±1,3	3,8±2,2*

* $p < 0,05$ по сравнению с группой IB.

ССЗ, окончательно не изучены, однако предполагается ключевая роль половых гормонов и модуляции активности регуляторных систем, в том числе РААС. Недостаточно изучены гендерные особенности РААС и их клиническое значение у пациентов с АГ.

Целью нашего исследования было изучить гендерные особенности РААС, определить взаимосвязь состояния РААС с уровнем половых гормонов, альдостерона, активности ренина плазмы (АРП) при АГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 56 пациентов, у которых до участия в исследовании было получено добровольное информированное согласие. Основную группу составили 35 больных АГ. Группу контроля составил 21 здоровый человек с нормальным ИМТ. Каждая из этих групп была разделена на подгруппы по половому признаку: группу IA составили здоровые мужчины (n=10), группу IB – здоровые женщины (n=11), группу IIA – мужчины с АГ (n=17), группу IIB – женщины с АГ (n=18).

Клиническая характеристика обследованных групп представлена в табл. 1, 2.

Группы мужчин были сопоставимы по основным демографическим, эпидемиологическим и клиническим данным (см. табл. 1). Различия антропометрических данных у обследованных мужчин обусловлены критериями включения, в соответствии с которыми в группу IIA вошли пациенты с абдоминальным ожирением.

Обследованные группы женщин были также сопоставимы. Достоверные различия числа женщин, находящихся в постменопаузе, отсутствовали.

Лабораторные исследования включали гормональное исследование с определением уровней эстрадиола, тестостерона, альдостерона, АРП в сыворотке крови с помощью радиоиммунного анализа.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета компьютерных программ SPSS 11.0. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Сравнение групп проводилось с использованием непара-

метрического критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Снижение концентрации эстрогенов выявлялось у женщин групп IB, IB и имело тенденцию к понижению у представительниц с AG (группа IB).

Статистически значимые различия гормонального профиля проявлялись в виде более низкой концентрации тестостерона в группе IB по сравнению с группой IA ($p < 0,05$); табл. 3.

Мужчины группы IA и женщины группы IB были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, имели избыточную массу тела или ожирение 1–3-й степени.

Концентрация альдостерона в группе IB составила $169,8 \pm 109,9$ пг/мл и была достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с группой IA – $98,1 \pm 47,4$ пг/мл (табл. 4).

У женщин с AG наблюдалась тенденция к более высокой АРП по сравнению с мужчинами. В группе IB обращает внимание более чем двукратное повышение уровня ренина по сравнению с группой IA (см. табл. 4).

Результаты многочисленных исследований, изучающих состояние РААС у женщин в постменопаузе, противоречивы. В ряде работ у женщин в период инволютивных изменений репродуктивной системы выявлена высокая АРП [25, 26]. Так, в исследовании J.Rechelhoff показано, что АРП у женщин ниже, чем у мужчин, однако она повышается после наступления менопаузы [25]. Наряду с этим имеются данные, свидетельствующие о достоверно более низкой АРП у здоровых женщин в постменопаузе по сравнению с сопоставимыми группами мужчин и женщин репродуктивного возраста. Более того, в некоторых исследованиях показано, что частота низкорениновой формы AG имеет гендерное различие; у женщин в постменопаузе достоверно выше, чем у мужчин аналогичного возраста.

В группе пациенток с AG (группа IB) была обнаружена высокая концентрация тестостерона по сравнению с контрольной группой женщин (группа IB). Концентрация тестостерона в группе IB в 9,5 раза была выше по сравнению с группой IB ($p < 0,05$).

Формирование гиперандрогении характерно для менопаузального гормонального дисбаланса. Результаты исследования SWAN (Study of Womens Health Across the Nation) свидетельствуют о том, что повышение уровня тестостерона имеет существенно большее значение для развития менопаузального метаболического синдрома, нежели снижение уровня эстрадиола [26]. Имеются данные о негативном влиянии тестостерона в отношении риска развития кардиальных событий. Кроме перечисленных, к неблагоприятным эффектам андрогенов относятся способность стимулировать синтез ангиотензиногена в печени, что приводит к активации РААС.

По мнению В.И.Подзолкова и соавт. [23], динамика половых гормонов у мужчин также связана с изменением активности гипоталамо-гипофизарной системы и синтезом андрогенов, а низкий уровень тестостерона является самостоятельным фактором риска развития висцерального ожирения. Таким образом, как у мужчин, так и у женщин изменение гормонального профиля сопровождается нейрогуморальной активацией, степень которой нарастает от здоровых пациентов к больным AG. При этом выраженность нейрогуморальной активации выше у женщин, чем у мужчин.

Гендерные различия активности компонентов РААС были выявлены в группах с AG в виде более высоких значений концентрации альдостерона и ренина у женщин. По данным В.И.Подзолкова, для женщин в постменопаузе характерно развитие относительного альдостеронизма вследствие дефицита прогестерона [23]. Вопрос о половых различиях ренина дискуссионен.

Другим механизмом активации РААС является гиперсимпатикотония, которая способствует стимуляции секреции ренина и замыкает нейрогуморальный каскад. При этом возникает преимущественно ренальная гиперсимпатико-

тония, стимулирующая активность тканевой РААС. Общепринятым считается, что именно эти механизмы играют основную роль в ремоделировании сердечно-сосудистой системы. Некоторыми авторами высказывается предположение о том, что распространенность гипертрофии ЛЖ у женщин в постменопаузе зависит не столько от гемодинамической нагрузки, сколько от дефицита половых гормонов и развития относительного гиперальдостеронизма [27]. Согласно данным М.Коген и соавт. [28] показано, что даже при мягкой АГ у женщин в постменопаузе гипертрофия ЛЖ встречается примерно в 1,4 раза чаще, чем у мужчин с сопоставимой АГ или у женщин в репродуктивном периоде. Действительно, по мнению ряда авторов [28], высокая распространенность гипертрофии ЛЖ у женщин в период менопаузы объясняется гормональным дисбалансом.

Таким образом, несмотря на существование множества вариаций, в целом эстрогены повышают образование ангиотензиногена и снижают активность ренина и содер-

жание АПФ в крови. Кроме того, под влиянием эстрогенов снижается продукция альдостерона. Менее изучено влияние андрогенов на РААС, однако андрогены повышают активность ренина и содержание АПФ в крови. Расшифровка механизмов, лежащих в основе гендерных различий ССЗ, будет способствовать появлению новых подходов и улучшению антигипертензивной, антиишемической терапии у мужчин и женщин.

Выводы

У женщин с АГ в постменопаузе отмечается нарастание активации РААС; выявлена достоверно более высокая концентрация альдостерона и ренина, чем у мужчин сопоставимой группы. Уровень тестостерона у женщин с АГ достоверно превышал значения в сравнении с контрольной группой. Наличие постменопаузы у обследованных нами женщин не сопровождалось значимым снижением концентрации эстрогенов.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Системные гипертензии. 2008; 5 (3): 26–40. / Chazova I.E., Smetnik V.P., Balan V.E. et al. Vedenie zhenshchin s serdechno-sosudistym riskom v peri-i postmenopauze: konsensus rossiskikh kardiologov i ginekologov. Systemic Hypertension. 2008; 5 (3): 26–40. [in Russian]
2. Барна О.Н. Гендерные аспекты лечения ишемической болезни сердца. Кардиология. 2009; 274: 84–9. / Barna O.N. Gendernye aspekty lecheniia ishemicheskoi bolezni serdtsa. Kardiologiya. 2009; 274: 84–9. [in Russian]
3. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. Circulation 2011; 123: 1243–62.
4. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. Circulation 2004; 109: 672–93.
5. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. Circulation 2007; 115: 1481–501.
6. Юренева С.В., Мычка И.Б., Ильина Л.М., Толстов С.Н. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 4: 128–35. / Iureneva S.V., Mychka I.B., Il'ina L.M., Tolstov S.N. Osobennosti faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy u zhenshchin i rol' polovykh gormonov. Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika. 2011; 4: 128–35. [in Russian]
7. Боровков Н.Н., Носов Н.Н., Фурменкова Ю.В. и др. Особенности артериальной гипертензии у женщин в периоде постменопаузы. В сб.: Артериальная гипертензия у женщин. Современные проблемы. М., 2000; с. 11–20. / Borovkov N.N., Nosov N.N., Furmenkova Yu.V. et al. Osobennosti arterial'noi gipertonii u zhenshchin v periode postmenopauzy. V sb.: Arterial'naiia gipertoniiia u zhenshchin. Sovremennye problemy. M., 2000; s. 11–20. [in Russian]
8. Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 329–42.
9. Jochmann N, Stangl K, Garbe Et, Baumann G. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. Eur Heart J 2005; 26: 1585–95.
10. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 107–21.
11. Weisz D, Gusmano MK, Rodwin VG. Gender and the treatment of heart disease in older persons in the United States, France, and England: a comparative, population-based view of a clinical phenomenon. Gend Med 2004; 1: 29–40.
12. Кисляк О.А., Стародубова А.В. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузальном периоде. Consilium Medicum. 2007; 9 (11). / Kisliak O.A., Starodubova A.V. Arterial'naiia gipertenziia u zhenshchin v postmenopauzal'nom periode. Consilium Medicum. 2007; 9 (11). [in Russian]
13. Скибицкий В.В., Медведова Ю.Н. Хирургический климакс: особенности формирования кардиоваскулярных и метаболических нарушений. Проблемы женского здоровья. 2007; 2: 8–13. / Skibitskii V.V., Medvedeva Yu.N. Khirurgicheskii klimaks: osobennosti formirovaniia kardiovaskuliarnykh i metabolicheskikh narushenii. Problemy zhenskogo zdorov'ia. 2007; 2: 8–13. [in Russian]
14. Sung BH, Ching M, Izzo JL et al. Estrogen improves abnormal norepinephrine-induced vasoconstriction in postmenopausal women. J Hypertens 1999; 17 (4): 523–8.
15. Прохорович Е.А., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Гендерные аспекты артериальной гипертензии. Справ. поликлин. врача. 2007; 5 (3): 34–41. / Prokhorovich E.A., Tkacheva O.N., Adamenko A.N. Gendernye aspekty arterial'noi gipertonii. Sprav. poliklin. vracha. 2007; 5 (3): 34–41. [in Russian]
16. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Бадин Ю.В. и др. Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии в Европейской части Российской Федерации: результаты исследования ЭПОХА-2007. Проблемы женского здоровья. 2011; 6: 5–11. / Belenkov Yu.N., Fomin I.V., Badin Yu.V. et al. Gendernye razlichiiia v rasprostranennosti i effektivnosti lecheniia arterial'noi gipertenzii v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii: rezultaty issledovaniia EPOkHA-2007. Problemy zhenskogo zdorov'ia. 2011; 6: 5–11. [in Russian]
17. Bakker EN, Buus CL, Vanbavel E, Mulvany MJ. Activation of resistance arteries with endothelin-1: from vasoconstriction to functional adaptation and remodeling. J Vasc Res 2004; 41: 174–82.
18. Боровков Н.Н., Носов Н.Н., Фурменкова Ю.В. и др. Особенности артериальной гипертензии у женщин в периоде постменопаузы. В сб.: Артериальная гипертензия у женщин. Современные проблемы. М., 2000; с. 11–20. / Borovkov N.N., Nosov N.N., Furmenkova Yu.V. et al. Osobennosti arterial'noi gipertonii u zhenshchin v periode postmenopauzy. V sb.: Arterial'naiia gipertoniiia u zhenshchin. Sovremennye problemy. M., 2000; s. 11–20. [in Russian]
19. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы. Сердце. 2005; 6: 276–9. / Podzolkova N.M., Podzolkov V.I., Mozharova L.G., Khomitskaia Yu.V. Gormonal'nyi kontinuum zhenskogo zdorov'ia: evoliutsiia serdechno-sosudistogo riska ot menarkhe do menopauzy. Serdtshe. 2005; 6: 276–9. [in Russian]
20. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. Arterioscler Thromb 1994; 14: 701–6.
21. Svartberg J, von Mühlen D, Schirmer H et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study. Eur J Endocrinol 2004; 150 (1): 65–71.
22. Vitale C, Miceli M, Rosano GMC. Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention. Climacteric 2007; 10 (Suppl. 2): 16–20.
23. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Панферова Е.К. Артериальная гипертензия у женщин. Есть ли основания для особой тактики лечения? Consilium Medicum. 2009; 11 (5): 49–54. / Podzolkov V.I., Bragina A.E., Rodionova Yu.N., Panferova E.K. Arterial'naiia gipertenziia u zhenshchin. Est' li osnovaniia dlia osoboi taktiki lecheniia? Consilium Medicum. 2009; 11 (5): 49–54. [in Russian]
24. James GD, Sealey JE, Muller FB, Alderman M: Renin relationship to sex, race and age in a normotensive population. J Hypertens 1986; 4 (Suppl. 5): 387–89.
25. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. Hypertension 2001; 37: 1199–208.
26. 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.
27. Панферова Е.К. Гендерные особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с метаболическим синдромом. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. / Panferova E.K. Gendernye osobennosti vegetativnoi regulatsii serdechno-sosudistoi sistemy u patsientov s metabolicheskim sindromom. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2010. [in Russian]
28. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med 1991; 114 (5): 345–52.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Дадашова Гюльназ Махировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния сердечной недостаточности НИИ кардиологии Азербайджана. E-mail: gulnazdadashova@mail.ru

Радиочастотная денервация почечных артерий. Миф или реальность?

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

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

Рефрактерная артериальная гипертония в современной кардиологии является актуальной проблемой, приводящей к развитию таких осложнений, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, и, как следствие, к ранней инвалидизации больных. Появление такого немедикаментозного метода, как радиочастотная денервация почечных артерий, в комплексной гипотензивной терапии позволяет рассчитывать на достижение контроля над артериальным давлением и, соответственно, снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В данной статье представлено актуальное состояние вопроса об использовании данного метода в клинической практике.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертония, радиочастотная денервация почечных артерий, симпатическая нервная система, артериальное давление.

[✉]ndanilov1@gmail.com

Для цитирования: Григин В.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий. Миф или реальность? Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 39–44.

Radiofrequency denervation of renal arteries. Myth or reality?

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

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

Resistant hypertension is an urgent problem in modern cardiology, leading to myocardial infarction, stroke, and, as a consequence, early disability of patients. The emergence of such a method as radiofrequency denervation of the renal arteries in the complex antihypertensive therapy can expect to achieve control of blood pressure and thus reduce the risk of cardiovascular complications. This article presents the current state of the use of this method in clinical practice.

Key words: resistant hypertension, renal denervation, sympathetic nervous system, blood pressure.

[✉]ndanilov1@gmail.com

For citation: Grigin V.A., Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Radiofrequency denervation of renal arteries. Myth or reality? Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 39–44.

Артериальная гипертония (АГ) – одно из самых распространенных хронических заболеваний в развитых странах и один из главных факторов развития таких сердечно-сосудистых осложнений, как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и инсульт. По некоторым оценкам распространенность АГ среди взрослого населения составляет более 25%. Несмотря на существование разных схем комбинированной гипотензивной терапии, в значительном количестве случаев достичь целевых уровней артериального давления (АД) не удается, это может указывать на наличие у больных рефрактерной АГ (РАГ). В национальных рекомендациях РАГ называется АГ, при которой лечение, включающее изменение образа жизни и рациональную комбинированную гипотензивную терапию с применением адекватных доз не менее 3 препаратов, в числе которых диуретик, не приводит к достаточному снижению АД и достижение его целевого уровня [1].

Точная распространенность РАГ в настоящее время неизвестна и требует дальнейшего изучения, однако, по данным разных клинических исследований, частота встречаемости данного состояния колеблется от 9 до 40% [2–4].

Почечные нервы в патогенезе АГ

Почечные нервы представлены нервными волокнами, которые формируются из аортально-почечных узлов, нижних отделов чревного сплетения, ветвей верхних узлов поясничного отдела симпатического ствола, а также преганглионарных парасимпатических волокон правого блуждающего нерва. В состав почечных нервных сплетений, которые проходят в толще адвентиции почечных артерий, входят как эфферентные симпатические волокна, отвечающие за реабсорбцию натрия и выработку ренина, так и афферентные нервные сплетения, которые передают импульсы от механо- и хеморецепторов почек в центральную нервную систему, а также участвуют в регуляции гомеостаза сердечно-сосудистой системы.

Влияние почечных нервов на функцию почек начали изучать еще в середине XIX в., когда в 1859 г. К.Бернард пер-

вым продемонстрировал в опыте на собаке увеличение мочеиспускания той почкой, чревной нерв к которой пересекли [5]. Ряд последующих исследований подтвердил увеличение диуреза и натрийуреза после почечной денервации на подопытных животных [6, 7]. В одном из исследований изучался непосредственный эффект односторонней почечной денервации на реабсорбцию натрия у крыс. В этой работе было показано, что увеличение диуреза и экскреции натрия после денервации не сопровождалось изменением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Исследователи пришли к выводу, что данные наблюдения вызваны уменьшением реабсорбции натрия и воды в проксимальных почечных канальцах [8].

В других работах оценивался противоположный эффект – стимуляция почечных нервов приводила к повышенной выработке ренина у животных [9–11].

Одно из первых исследований, показавших роль почечных нервов в регуляции системного АД, было проведено в 1945 г. В нем авторы продемонстрировали, что при длительной стимуляции нервных волокон почечных артерий у собак отмечалось стойкое повышение АД [12]. Важность почечных нервов в регуляции АД была продемонстрирована также в другом исследовании: после денервации почечных артерий у свиней отмечалось стойкое снижение АД [13]. В аналогичной работе двухсторонняя денервация почечных артерий у крыс приводила к последующему снижению АД [14]. Основываясь на результатах этих и других исследований, ряд авторов высказали гипотезу, что гиперактивация симпатической нервной системы (СНС), в частности активация почечных нервов, вызывает повышение АД [15].

Немаловажная роль в развитии АГ принадлежит афферентным нервным волокнам, активность которых увеличивается при увеличении внутрипочечного кровотока, что приводит к раздражению механо- и хеморецепторов [16]. В некоторых исследованиях на животных было показано, что раздражение афферентных нервных волокон одной почки приводило к гиперактивности эфферентных нервных волокон и вазоконстрикции в контра-

латеральной почке. Разрушение спинного мозга способствовало исчезновению данного рено-ренального рефлекса, который осуществляется через супраспинальные нервы [17]. Ряд исследований показал взаимосвязь афферентных почечных нервов с центральной нервной системой. В одной работе после денервации почек у крыс определялось повышение уровня норадреналина в гипоталамусе без значительного изменения АД, это позволило авторам предположить, что афферентные почечные нервы могут стимулировать гипоталамическую норадренергическую активность [18]. Более явные доказательства взаимосвязи почечных нервов с центральной нервной системой были получены в другом исследовании, в котором регистрировалась электрическая активность продолговатого мозга и гипоталамуса в ответ на раздражение афферентных почечных нервов у кошек [19].

Дальнейшие исследования с участием людей показали, что больные АГ, а также с гипертрофией левого желудочка на фоне длительного течения АГ имеют повышенный уровень норадреналина плазмы почек [20]. При оценке общей симпатической активности у больных АГ выявлено увеличение мышечной симпатической активности по сравнению со здоровыми добровольцами [21].

Таким образом, накопленный опыт многочисленных экспериментальных исследований, активно проводившихся во 2-й половине XX в., показал важность симпатических почечных нервов в регуляции системного АД и развитии АГ.

Хирургическая симпатэктомия в лечении РАГ

В 1-й половине XX в., задолго до появления современных гипотензивных препаратов и накопления научной доказательной базы, в клинической практике появился хирургический метод лечения больных с тяжелым течением АГ.

В 1928 г. N.Keith и соавт. [22] опубликовали статью, в которой указывали, что средняя продолжительность жизни на поздних этапах злокачественной АГ составляет не более 8 мес. Эти данные явились предпосылкой для поиска новых методов лечения больных с рефрактерным течением АГ. В 1931 г. в одном из исследований на собаках был показан выраженный гипотензивный эффект после последовательного иссечения *nervi splanchnici*, а также груднопоясничных паравerteбральных симпатических ганглиев [23].

С 1933 г. начали применяться разные методики симпатэктомии у человека. В течение последующих 10–15 лет было выполнено значительное количество данных операций у пациентов с неконтролируемой АГ [24]. Во всех работах отмечался значительный гипотензивный эффект [25–27], однако высокий процент смертности, инвалидизации и осложнений (ортостатическая гипотензия, нарушение мочеиспускания, аритмии и т.д.), неоднозначное мнение медицинского сообщества в отношении данной операции [28] не позволили использовать эту методику в повседневной клинической практике.

Радиочастотная денервация почечных артерий

В последнее 10-летие в мировом медицинском сообществе возобновился интерес к изучению РАГ, что связано с широким распространением АГ, особенно в развитых странах, где ее распространенность достигает 40% [29]. Развитие науки способствовало появлению новых методов исследования и созданию современного медицинского оборудования, что позволило более объективно взглянуть на патогенез АГ.

Концепция эндоваскулярной денервации предложена в 2003 г. инженерами фирмы Ardian Inc. (США) Howard Levin и Mark Gelfand, которые рассматривали эту методику как безопасный аналог хирургической симпатэктомии, применявшейся в 1930–1960-х годах для лечения больных злокачественной АГ [30].

В 2005–2007 гг. в серии доклинических исследований более чем на 300 животных была показана безопасность методики радиочастотной катетерной денервации почечных артерий и усовершенствован алгоритм работы

радиочастотного генератора. В декабре 2007 г. в одном из исследований 7 домашних свиней получили в общей сложности 32 радиочастотные аппликации при помощи радиочастотного катетера Symplicity Catheter System. В качестве методов для исследования безопасности процедуры выполнялась ангиография почечных артерий до, сразу после и через 6 мес после денервации, а также проводилось гистологическое исследование срезов почечных артерий. Проведенные исследования продемонстрировали отсутствие осложнений в местах радиочастотных воздействий. По данным гистологии, основные изменения наблюдались в адвентициальном слое в виде фиброза нервных волокон, выявленного в 10–25% исследуемого материала, а также отмечалось утолщение эпинеурия и перинеурия. Значимой гиперплазии или воспаления в мышечной оболочке артерий, признаков тромбоза и повреждения близко прилегающих тканей по данным гистологии не наблюдалось [31].

Первую процедуру радиочастотной денервации (РДН) у человека выполнили 6 июня 2007 г. доктор Rob Whitbourn с коллегами из Мельбурна, а в 2009 г. в журнале «Lancet» были опубликованы первые результаты многоцентрового когортного исследования по безопасности и эффективности данной методики [32]. В это исследование были включены 50 пациентов с систолическим АД (САД) ≥ 160 мм рт. ст. на фоне приема 3 и более гипотензивных препаратов, включающих диуретик в максимально переносимых дозировках. Пятеро больных были исключены из исследования из-за двойного кровоснабжения почек. В период с июня 2007 по ноябрь 2008 г. пациентам были проведены процедуры РДН. Первичные конечные точки оценки эффективности и безопасности выполнялись через 1, 2, 6, 9 и 12 мес после РДН. Среднее значение АД до процедуры при офисном измерении составило 177/101 мм рт. ст., к 12 мес наблюдения АД снизилось до 150/84 мм рт. ст. Уровень норадреналина уменьшился на 47%. Одна из процедур осложнилась диссекцией почечной артерии, которая не потребовала дополнительных вмешательств. Других осложнений зарегистрировано не было.

Первые в России процедуры РДН были выполнены в середине декабря 2011 г. в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова. Осложнений как со стороны области манипуляции, так и со стороны места пункции зарегистрировано не было. По данным суточного мониторинга АД (СМАД) отмечалось выраженное снижение САД со 174 \pm 12 до 145 \pm 10 мм рт. ст. через 3 сут после вмешательства. Устойчивый гипотензивный эффект был подтвержден результатами СМАД через 1 мес после денервации – уровень САД в среднем составил 131 \pm 6 мм рт. ст. Эти данные оказались сопоставимыми с данными исследования Symplicity HTN-1 [33]. Через 12 мес наблюдения (n=14) отмечалось снижение показателей САД/диастолического АД (ДАД) при офисном измерении на 30/14 мм рт. ст. ($p < 0,01$) и по данным СМАД – на 13/13 мм рт. ст. [34].

После публикации первых результатов по РДН у больных с рефрактерным течением АГ в 19 центрах Австралии, Европы и США инициирована серия пилотных исследований Symplicity HTN-1, главной задачей которых являлось изучение эффективности и безопасности данной процедуры. Результаты этого исследования были доложены 3 сентября 2013 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов в Амстердаме. В Symplicity HTN-1 были включены 153 пациента с САД ≥ 160 мм рт. ст. на фоне приема 3 и более гипотензивных препаратов, в том числе диуретика в максимально переносимых дозировках. У 88 пациентов через 3 года после РДН среднее снижение офисного АД составило 32/14 мм рт. ст. Около 50% больных достигли целевого уровня АД, сохраняющегося у них в течение года наблюдения. Эффективной считалась процедура, если снижение офисного САД через 6 мес после РДН составляло не менее 10 мм рт. ст. Число пациентов, у которых процедура была эффективной в течение 36 мес наблюдения, оставалось стабильным и составляло 93%, при этом у

83% больных, которые изначально были в группе «неответчиков», в дальнейшем отмечалось снижение офисного САД >10 мм рт. ст. У каждого 10-го пациента не отмечалось значимого снижения АД. Возможно, причинами неэффективности РДН являлись отсутствие гиперактивности СНС как основного механизма развития РАГ у этих больных, глубокое расположение нервных волокон, недоступных для радиочастотного воздействия, а также технические погрешности в ходе выполнения самой процедуры. При анализе предикторов хорошего ответа четкой связи в отношении возраста, скорости клубочковой фильтрации, наличия сахарного диабета, типа используемого радиочастотного катетера не было получено. Лишь у 2 больных в наблюдаемые сроки определялись гипотония и признаки почечной недостаточности, не связанные с РДН, которые были успешно излечены. В 13 случаях потребовалась госпитализация в связи с развитием гипертонического криза. У 4 больных через 2 года наблюдения выявлены стенозы почечных артерий: в 2 случаях прогрессирование ранее диагностированных стенозов, не связанных с РДН, которые были успешно стентированы, еще в 2 случаях стенозы были незначимы [35]. В исследовании было отмечено 3 летальных исхода, но ни одна из смертей не была связана с процедурой [36].

Вслед за серией пилотных исследований в середине 2009 г. стартовало многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности РДН. Исследование проводилось в 24 центрах Европы, Австралии и Новой Зеландии. Критериями включения были наличие РАГ и возраст от 18 до 85 лет. Перед включением обследованы 190 больных, 84 из которых не были включены в исследование: у 36 пациентов после нескольких недель медикаментозной терапии отмечалось снижение САД <160 мм рт. ст.; в 30 случаях была выявлена неподходящая анатомия почечных артерий; 10 больных отказались от проведения процедуры. Затем 106 пациентов были рандомизированы для проведения процедуры РДН и группы контроля терапии. Первичной конечной точкой являлась оценка эффективности и безопасности процедуры через 6 мес. В группе пациентов после РДН через 6 мес отмечено снижение АД на $32/12$ мм рт. ст., более 80% больных отметили снижение САД >10 мм рт. ст., у 5 пациентов снижение САД составило 5 мм рт. ст. и менее. В контрольной группе отмечено увеличение САД на 1 мм рт. ст. Затем была выполнена РДН в группе контроля. Через 30 мес наблюдения при оценке объединенной группы отмечались уменьшение АД на $34/13$ мм рт. ст., незначительное уменьшение частоты сердечных сокращений. При оценке безопасности в течение 1-го года после РДН было зарегистрировано 9 гипертонических кризов и 2 эпизода гипотензии, потребовавших госпитализации, в течение последующих 18 мес наблюдения – 3 гипертонических криза с госпитализацией, 1 эпизод острой транзиторной почечной недостаточности и 2 смерти, не связанные с процедурой [37].

В сентябре 2011 г. стартовало многоцентровое проспективное рандомизированное простое слепое контролируемое исследование Symplicity HTN-3, целью которого было оценить эффективность и безопасность РДН у больных неконтролируемой АГ. В исследование были включены 535 больных РАГ, которые были рандомизированы в пропорции 2:1 на группу с РДН и группу с имитацией РДН, в которой радиочастотный катетер позиционировался в просвете почечных артерий, но аппликации не проводились. Через 6 мес после процедуры при офисном измерении АД различие в снижении САД между этими группами было недостоверно и составило $2,39$ мм рт. ст. ($p=0,26$). По данным СМАД отмечалось уменьшение САД на $6,75 \pm 15,11$ мм рт. ст. в группе с РДН и на $4,79 \pm 17,25$ мм рт. ст. в группе, где проводилась имитация процедуры. Разница изменения САД между группами составила $1,96$ мм рт. ст. и была незначимой ($p=0,98$). Различий в профиле безопасности между группами выявлено

не было. Таким образом, это исследование не показало значимого снижения АД у больных РАГ, перенесших процедуру, по сравнению с больными, которым РДН не проводилась. К возможным причинам неудачи Symplicity HTN-3 эксперты относят неудачный дизайн исследования, недостаточный опыт интервенционных хирургов, неправильный отбор кандидатов для процедуры, а также невозможность контролировать режим приема лекарственных препаратов у пациентов в послеоперационном периоде наблюдения [38, 39]. Учитывая недостижение первичной конечной точки эффективности в этом исследовании, исследование Symplicity HTN-4 было отменено.

В январе 2012 г. появился проспективный многоцентровой глобальный регистр по почечной денервации – Global SYMPLECTIC Registry (prospective registry for Sympathetic renal denervation in selected indications Through 3–5 Years), целью которого является долгосрочная оценка безопасности и эффективности РДН у больных РАГ, а также у больных с другими заболеваниями, характеризующимися гиперактивацией СНС. В исследовании используется система для денервации SymplicityTM. В регистре принимают участие более 200 исследовательских центров во всем мире, некоторые из них находятся в России. В настоящее время в регистр включены более 1500 пациентов со средним АД $164/89 \pm 24/16$ мм рт. ст. и средним количеством принимаемых гипотензивных препаратов $4,39 \pm 1,33$. Предварительные результаты показали снижение офисного АД на $22/11$ и $37/23$ мм рт. ст. в группах больных с исходным САД менее и более 180 мм рт. ст. соответственно. По данным СМАД через 6 мес наблюдения отмечалось снижение САД на 7 мм рт. ст., а также повышение ДАД [40]. В течение года наблюдения зарегистрировано 6 госпитализаций по поводу гипертонического криза, у 6 больных диагностирован инсульт. У 4 пациентов был диагностирован инфаркт миокарда. В нескольких случаях госпитализации были связаны с развитием фибрилляции предсердий, сердечной и почечной недостаточностью. Четыре процедуры осложнились развитием псевдоаневризмы и одна – гематомой на периферических сосудах. В исследовании отмечено 5 летальных исходов после РДН, не связанных с процедурой.

РДН при сопутствующих состояниях, сопровождающихся гиперактивацией СНС

В настоящее время, по данным ресурса clinicaltrials.gov, зарегистрировано более 100 исследований, связанных с процедурой РДН. Значительная часть работ посвящена изучению влияния РДН на клиническое течение заболеваний, сопровождающихся гиперактивностью СНС (сердечная недостаточность, синдром обструктивного апноэ сна, ожирение и инсулинорезистентность).

В нескольких работах отмечено снижение уровня глюкозы и инсулина после РДН [41, 42]. В другом исследовании в послеоперационном периоде отмечается снижение индекса апноэ/гипоапноэ у пациентов с сопутствующим наличием синдрома обструктивного апноэ сна [43]. Однако механизм данного эффекта в настоящее время неизвестен и требует дальнейших исследований.

Отдельно стоит отметить влияние РДН на состояние проводящей системы сердца. В одном из исследований установлено, что после РДН у пациентов несколько уменьшается частота сердечных сокращений, а также интервал PR – показатели сердечной вегетативной активности [44]. В работе Е.Покушалова был показан лучший контроль синусового ритма после РДН в сочетании с абляцией устьев легочных вен у больных с мерцательной аритмией, чем в случае, если бы проводилась только абляция легочных вен [45].

Типы катетеров для денервации, первые результаты

В настоящее время в распоряжении медицинского сообщества имеется несколько типов устройств для







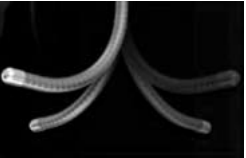

Сравнение разных типов радиочастотных катетеров			
Устройство	Тип катетера	Технические детали	Клинические данные
Symplcity™, Medtronic Inc, Миннеаполис, США. CE: февраль 2008 г. 	6 Fr, монополярный, моноэлектродный; диаметр артерии >4 мм	8 Ватт, 2 мин на абляцию, >4 абляций в артерии, без ирригации	Рандомизированное слепое исследование Symplcity HTN-3 (n=535) не показало значимого различия в снижении САД между группой РДН и группой контроля через 6 мес после процедуры [38]. Исследование Symplcity HTN-4 отменено. Ведется международный регистр – Global SYMPLCITY Registry
Symplcity Spyrall™, Medtronic Inc, Миннеаполис, США. CE: нет данных 	4–6 Fr, монополярный, 4 электрода на катетере; диаметр артерии 3–8 мм	8 Ватт, 1 мин на абляцию, 1 абляция в артерии, без ирригации	В небольшом пилотном исследовании (n=40) через 1 мес наблюдения при офисном измерении отмечается снижение АД на 16±20/7±12 мм рт. ст. (n=40), через 3 мес – на 15±23/7±10 мм рт. ст. (n=29) по сравнению с исходными показателями (p<0,01) [47]
EnligHTN™, St. Jude Medical, Сент-Пол, США. CE: декабрь 2011 г. 	8 Fr, монополярный, 4 электрода размещены на корзине; диаметр артерии 4–8 мм	6 Ватт, 90 с на абляцию, 2 абляции в артерии, без ирригации	Исследование EnligHTN I, 46 больных в 4 центрах в Австралии и Греции. Значимое снижение АД при офисном измерении -29/-13 мм рт. ст. (p<0,0001) и по результатам СМАД -13/-7 мм рт. ст. через 24 мес после процедуры [48]. Исследования EnligHTN II и III продолжаются. Исследование EnligHTN IV отменено
Celsius ThermoCool RD, Biosense Webster, Даймонд-Бар, США. CE: май 2012 г. 	8 Fr, монополярный, 4 электрода на катетере; диаметр артерии >4 мм	10–20 Ватт, 30 с на абляцию, 4–6 абляций в артерии. Охлаждение – ирригация	В небольшом пилотном исследовании (n=10) через 6 мес наблюдения по данным СМАД отмечается значимое снижение САД на 21 мм рт. ст. (p=0,003) и ДАД на 11 мм рт. ст. (p=0,005) по сравнению с исходными показателями [49]. Проводятся исследования RENABLATE I и II
One-Shot™, Covidien Ltd, Дублин, Ирландия. CE: февраль 2012 г. Отозван – январь 2014 г. 	7–8 Fr, монополярный, спиралевидный электрод вмонтирован в баллон низкого давления (<1 атмосферы), диаметр артерии 4–7 мм	25 Ватт, 2 мин на абляцию, 1 абляция в артерии. Охлаждение – ирригация	Исследование RAPID – 50 больных в 11 центрах в Европе и Новой Зеландии. Значимое снижение АД при офисном измерении -22/-8 мм рт. ст. (p<0,0001/p=0,0014) и по результатам СМАД -11/-6 мм рт. ст. через 12 мес после процедуры [50]. Исследование RAPID II отменено
Vessix™, Boston Scientific, Натик, США. CE: май 2012 г. 	8 Fr, биполярный, 8 электродов на баллоне; давление 3 атмосферы; диаметр артерии 3–7 мм	1 Ватт, 30 с на абляцию, 1–2 абляции в артерии, без ирригации	Исследование REDUCE-HTN – 146 больных в 23 центрах в Европе, Австралии и Новой Зеландии. Через 6 мес после процедуры отмечено значимое снижение САД при офисном измерении на 24,6 мм рт. ст. и ДАД на 10,3 мм рт. ст. (p<0,0001). Через 12 мес АД снизилось на 29,6 мм рт. ст. и 13,6 для САД и ДАД соответственно [51]
Iberis™, Terumo Corp., Токио, Япония. CE: апрель 2013 г. 	4 Fr, монополярный, моноэлектродный; лучевой доступ; диаметр артерии >4 мм	8 Ватт, 2 мин, >4 абляций в артерии, без ирригации	Клинический случай (n=1). Через 2 нед после процедуры отмечается снижение офисного АД на 15/10 мм рт. ст. Iberis-HTN Registry – минимум 30 больных в нескольких центрах Европы (на этапе набора кандидатов) [52]
Verve™, Verve Medical, Санта-Барбара, США. CE: нет данных 	9 Fr, монополярный, мультиэлектродный; доступ – ретроградно по мочеточнику в лоханку	Низкое напряжение; 1 абляция на лоханке; без ирригации	В доклиническом исследовании на свиньях (n=16) через 30 дней после РДН осложнений и изменений со стороны лоханки и почечных артерий не выявлено. Отмечено уменьшение почечного норадреналина на 60% [53]

Рис. 1. Устройство для ультразвуковой денервации ReCor Percutaneous Renal Denervation System (PARADISE).

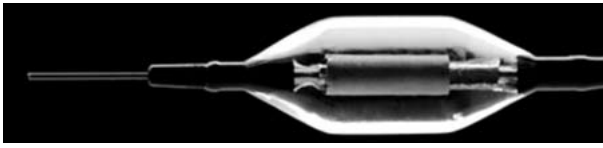
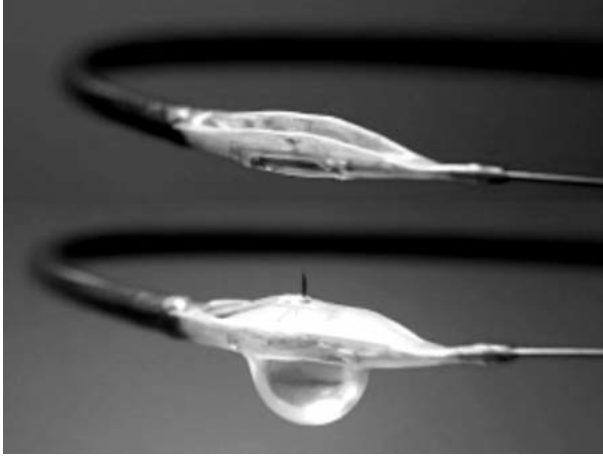


Рис. 2. Катетер для химической денервации Bullfrog™ Mercator MedSystems Inc.



денервации почечных артерий. Самые распространенные – радиочастотные системы. Устройства для РДН состоят из генератора радиочастотных волн и радиочастотного катетера – одноэлектродного или многоэлектродного. На конце катетера находятся зонды-электроды для абляции стенки почечной артерии. Генерируемая радиочастотная энергия, которая подается на кончик катетера, имеет мощность от 1 до 25 Вт, что приводит к разогреву окружающей зонд-электрод ткани и абляции нервных волокон. К таким типам устройств относятся одноэлектродное устройство I поколения Medtronic Symplicity™, которое использовалось в исследованиях Symplicity HTN 1–3,

а также разработанное для лучевого доступа Iberis™ Terumo Corp. Кроме того, в настоящее время существует несколько видов мультиэлектродных систем. Сравнительная характеристика радиочастотных катетеров представлена в таблице. Основными преимуществами мультиэлектродных устройств являются достижение полноты охвата радиочастотными аппликациями и существенное сокращение времени проведения процедуры за счет одновременной работы нескольких электродов. Кроме электромагнитной энергии существуют устройства для ультразвуковой денервации почек, например ReCor Gen-2 PARADISE (рис. 1), а также устройства для химической денервации, в частности Bullfrog™ Mercator MedSystems Inc (рис. 2). В настоящее время безопасность использования подобных устройств изучается в ряде доклинических исследований.

Недавно опубликован метаанализ 12 исследований по РДН с 2008 по 2012 г., в который вошли более 500 пациентов с РАГ [46]. Метаанализ включает 2 рандомизированных контролируемых исследования, 1 наблюдательное исследование с контрольной группой и 9 исследований без контрольной группы. В исследованиях были использованы 5 разных типов радиочастотных катетеров. Период наблюдения составлял от 1 до 24 мес. По результатам метаанализа установлено, что ни один из типов используемых катетеров не был эффективнее, чем другие.

Заключение

РАГ, несмотря на наличие большого количества различных гипотензивных препаратов, является важной клинической проблемой в современных развитых странах. РДН почечных артерий в большинстве клинических исследований показала долгосрочную эффективность и безопасность использования в комбинированном лечении больных с рефрактерным течением АГ. Однако данные многоцентрового проспективного слепого рандомизированного контролируемого исследования Symplicity HTN-3 не показали значимого различия в снижении АД у больных группы контроля и группы денервации. Полученные противоречивые результаты требуют более детального изучения, однако уже сейчас можно с уверенностью сказать, что данная методика – не миф и для нее найдется место применения в повседневной клинической практике.

Литература/References

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии – Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). М., 2008. / Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertenzii – Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (tretii peresmotr). M., 2008. [in Russian]
2. Dam-Marx C, Ye X, Sung JC et al. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin Ther* 2009; 31 (5): 1116–23.
3. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290: 199–206.
4. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA et al. For the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002; 4: 393–404.
5. Garg JP, Elliott WJ, Folker A et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 18 (5): 619–26.
6. Marshall EK, Kolls AC. Studies on the nervous control of the kidney in relation to diuresis and urinary secretion. I. The effect of unilateral excision of the adrenal, section of the splanchnic nerve and section of the renal nerves on the secretion of the kidney. *Am J Physiol* 1919; 49: 302.
7. Blake WD, Jurf AN. Renal sodium reabsorption after acute renal denervation in the rabbit. *J Physiol (Lond)* 1968; 196: 65.
8. Bello-Reuss E, Colindres R, Pastoriza-Munoz E et al. Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. *J Clin Invest* 1975; 56: 208.
9. Vander AJ. Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs. *Am J Physiol* 1965; 209: 659.
10. Brown JJ, Davics DL, Lever AF et al. Plasma renin concentration in relation to changes in posture. *Clin Sci* 1966; 30: 279.
11. DiBona GE. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 197–200.
12. Kottke FJ, Kubicek WG, Visscher MB. The production of arterial hypertension by chronic renal artery-nerve stimulation. *Am J Physiol* 1945; 145: 38.
13. O'Hagan KP, Thomas GD, Zambraski EJ. Renal denervation decreases blood pressure in DOCA-treated miniature swine with established hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 62–4.
14. Liard JF. Renal denervation delays blood pressure increase in the spontaneously hypertensive rat. *Experientia (Basel)* 1977; 33: 339.
15. Winternitz SR, Katholi RE, Oparil S. Role of the renal sympathetic nerves in the development and maintenance of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *J Clin Invest* 1980; 66: 971.
16. Ueda H, Uchida Y, Kamisaka K. Mechanisms of the reflex depressor effect by kidney in dog. *Jpn Heart J* 1967; 8: 597.
17. Calaresu FR, Kim P, Nakamura H, Sato A. Electrophysiological characteristics of reno-renal reflexes in the cat. *J Physiol* 1978; 283: 141.
18. Francisco LL, Hoverstein LG, DiBona GE. Renal nerves in the compensatory adaptation to ureteral occlusion. *Am J Physiol* 1980; 238: F229.
19. Calaresu FR, Ciriello J. Renal afferent nerves affect discharge rate of medullary and hypothalamic single units in the cat. *J Autonomic Nervous System* 1981; 3: 311.
20. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43: 169–75.
21. Kaye DM, Lambert GW, Lefkowitz J et al. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 570–8.

22. Keith NM, Wagener HP, Kemohan JW. Arch Intern Med 1928; 41: 141.
23. Bradford C. The effects of progressive sympathectomy on blood pressure. Am J Physiol 1931; 592–6.
24. Hinton JW. Operative technique of thoracolumbar sympathectomy. Surg Gynec Obstet 1946; 84: 643.
25. Peet M, Woods W, Braden S. The surgical treatment of hypertension. JAMA 1940; 115: 1875.
26. Smithwick R. Technique for splanchnic resection for hypertension; preliminary report, Surgery 1940; 7: 10.
27. Page I, Heuer G. A surgical treatment of essential hypertension. J Clin Invest 1935; 14 (1): 22–6.
28. Allen EV. Sympathectomy for Essential Hypertension. Circulation 1952; 6: 131–40.
29. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365: 217–23.
30. Stuart M. Masterminds of Ardan: An Interview With Inventors Mark Gelfand and Howard Levin. Start-Up. 2011.
31. Rippon M, Zarins D. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. Clin Res Cardiol 2011.
32. 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.
33. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Эндovasкулярная радиочастотная денервация почечных артерий – инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Первый опыт в России. Ангиология и сосудистая хирургия. 2012; с. 51–3. / Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Endovascular radiofrequency denervation of renal arteries – innovative method of treatment of refractory arterial hypertension. First experience in Russia. Angiology and vascular surgery. 2012; s. 51–3. [in Russian]
34. Матчин Ю.Г., Григин В.А., Данилов Н.М. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертензии – результаты годичного наблюдения. Атмосфера. Новости кардиологии. 2013; 3: 12–8. / Matchin Yu.G., Grigin V.A., Danilov N.M. et al. Radiofrequency denervation of renal arteries in the treatment of refractory arterial hypertension – results of a one-year follow-up. Atmosfera. News of Cardiology. 2013; 3: 12–8. [in Russian]
35. Schlaich M. Expanded results presented at the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Annual Meeting. 2012.
36. Symplicity HTN-1 Investigators. Hypertension 2011; 57: 911–7.
37. Esler M, Krum H, Sobotka PA et al. Symplicity HTN-2 Investigators. Lancet 2010; 376: 1903–9.
38. Bhatt D, Kandzari D, O'Neill W et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med 2014; 370: 1393–401.
39. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q et al. Anatomical distribution of human renal sympathetic nerves: pathological study. J Am Coll Cardiol 2014; 63.
40. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C et al. Rationale and design of a large registry on renal denervation: the Global SYMPPLICITY registry. EuroIntervention 2013; 9 (4): 484–92.
41. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I et al. Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension. Circulation 2011; 123: 1940–6.
42. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Hypertension 2011; 58: 559–65.
43. Tsioufis C, Papademetriou V et al. Renal denervation for sleep apnea and resistant hypertension: an alternative or complementary to effective CPAP treatment? Hypertension 2011; 58: e191.
44. Ukena C, Mahfoud F, Spies A et al. Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension. Int J Cardiol 2013; 167 (6): 2846–51.
45. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2012; 60 (13): 1163–70.
46. Davis MI, Filion KB, Zhang D et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2013.
47. Whitbourn R, Harding S, Rothman M et al. Renal artery denervation with a new simultaneous multielectrode catheter for treatment of resistant hypertension: results from the Symplicity Spyral first-in-man study [abstract]. J Am Coll Cardiol 2013; 62: B150.
48. Worthley S. Longer term safety and efficacy of catheter-based renal sympathetic denervation using a multi-electrode renal artery denervation catheter in patients with drug resistant essential hypertension: 24 Month Results of a first-in-human, multicenter study – Enlighten I; Presented at EuroPCR, Paris, France, 2014.
49. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J et al. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension. JACC Cardiovasc Interv 2012; 5: 758–65.
50. Verheye S, Ormiston J, Bergmann M et al. Twelve-month results of the Rapid Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension Using the OneShot™ Ablation System (RAPID) study. EuroIntervention 2015; 10: 1221–9.
51. Mazor M, Baird R, Stanley J. Evaluation of acute, sub-acute, and chronic renal artery nerve morphological changes following bipolar radiofrequency renal denervation treatment in the porcine model [abstract]. J Am Coll Cardiol 2013; 62: B150.
51. Honton B, Pathak A, Sauguet A, Fajadet J. First report of transradial renal denervation with the dedicated radiofrequency Iberis™ catheter. EuroIntervention 2013; 9-online publish-ahead-of-print October 2013.
53. Heuser R, Mhatre A, Buelna T et al. A novel non-vascular system to treat resistant hypertension. EuroIntervention 2013; 9: 135–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григин Владимир Алексеевич – аспирант отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Данилов Николай Михайлович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК 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 отд. ФГБУ РКНПК

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

Лечение артериальной гипертензии у пациентов с избыточной массой тела

В.Г.Кукес¹, Г.С.Аникин^{1,2}, Е.М.Андреевская², Е.А.Ашуркова²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ. 29090, Россия, Москва, Грохольский пер., д. 31

При лечении артериальной гипертензии у пациентов с избыточной массой тела целью является не только нормализация артериального давления, но и улучшение показателей эндотелиальной функции, снижение инсулинорезистентности, нормализация показателей липидного обмена. Одни из препаратов, обладающие широкими терапевтическими возможностями и большой доказательной базой, – агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов, которые могут назначаться как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии лицам с избыточной массой тела.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, избыточная масса тела, моксонидин, Физиотенз.

✉medi321@mail.ru

Для цитирования: Кукес В.Г., Аникин Г.С., Андреевская Е.М., Ашуркова Е.А. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с избыточной массой тела. Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 46–49.

Treatment of hypertension in overweight patients

V.G.Kukes¹, G.S.Anikin^{1,2}, E.M.Andreevskaya², E.A.Ashurkova²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

²Out-Patient Clinic №3 of Administration of the President of Russian Federation. 129090, Russian Federation, Moscow, Grokhol'skii per., d. 31

The aim of the treatment of hypertension in patients with overweight is not only normalization of blood pressure, but also improvement of endothelial function, reduction of insulin resistance and lipid metabolism. Some of the drugs with a broad therapeutic spectrum and huge evidential base, – I₁-imidazole-receptor agonists can be applied in both monotherapy and as a part of the combined therapy in overweight patients.

Key words: arterial hypertension, overweight, moxonidine, Physiotens.

✉medi321@mail.ru

For citation: Kukes V.G., Anikin G.S., Andreevskaya E.M., Ashurkova E.A. Treatment of hypertension in overweight patients. Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 46–49.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) и избыточная масса тела являются общепризнанными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Недавно завершившееся исследование EVROASPIRE IV, проведенное в 24 странах Европы, включая Россию, показало, что среди пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), госпитализированных с острыми симптомами ИБС или требующих реваскуляризации, ожирение и АГ встречались в 32,6 и 77,8% случаев [1]. При этом подчеркнута необходимость программы вторичной профилактики ССЗ в связи с недостаточной эффективностью существующих.

С другой стороны, большое когортное исследование, проведенное в Швеции, показало, что среди людей от 45 до 79 лет, соблюдающих здоровую диету, умеренно употребляющих алкоголь (10–30 г в день), не курящих, не имеющих избыточной массы тела и ведущих физически активный образ жизни, риск инфаркта на 86% ниже по сравнению с теми, кто не ведет подобный образ жизни и не соблюдает ни одного из указанных условий. Стоит отметить, что из популяции в 20 721 человек только у 1% отмечались все 5 условий для такого значимого снижения риска [2].

Недавно завершилось и отечественное эпидемиологическое исследование «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 [3]. В то же время сочетание АГ с другими факторами риска (ожирение, нарушение липидного и углеводного обмена, курение и др.) ведет к значительному возрастанию риска развития ССЗ.

Один из основных факторов развития АГ – прибавка массы тела. Еще во время проведения Фремингемского исследования около 70% случаев впервые обнаруженной АГ ассоциировалось с недавней прибавкой массы тела или ожирением. Таким образом, сочетание ожирения и АГ – грозный предиктор развития ССЗ.

Важную роль в развитии АГ играют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность вызывает развитие компенсаторной гиперинсулинемии, и вместе они увеличивают активность симпатoadрениальной, нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем путем усиления передачи возбуждающих импульсов от паравентрикулярных ядер гипоталамуса к симпатическим ядрам спинного мозга. Все это ведет к повышению реабсорбции натрия в канальцах почек, увеличению количества натрия в стенках артериол. Увеличение вследствие этого их чувствительности к адреналину и другим прессорным медиаторам приводит к ремоделированию стенок артериол и стойкому повышению артериального давления (АД) [4].

Очевидно, что при длительном анамнезе метаболического синдрома развивается дисфункция эндотелия. Улучшение функции эндотелия становится одной из первоочередных задач. Так, в исследовании L.Brundonckx и соавт. было показано положительное влияние диеты и физических упражнений на функцию эндотелия у подростков, страдающих ожирением [5]. У взрослых пациентов с метаболическим синдромом дисфункция эндотелия также играет ключевую роль в развитии ССЗ [6, 7]. Все это говорит о необходимости улучшать функцию эндотелия у лиц с избыточной массой тела и АГ. Перспективными препаратами в данном аспекте являются агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов. Их представитель – Физиотенз (моксонидин) – обладает весомой доказательной базой и зарекомендовал себя в качестве эффективного гипотензивного средства с широкими плейотропными эффектами.

Эффект Физиотенза на функцию эндотелия у взрослых лиц с метаболическим синдромом был показан Е.Toral и соавт. Оказалось, что применение Физиотенза по сравнению с диетой приводило к статистически значимому изменению как антропометрических показателей (индекс массы тела – ИМТ, окружность бедер и талии и их соотношение), так и биохимических (глюкоза и инсулин

натошак, аминотрансферазы, γ -глутаминтранспептидаза, триглицериды и уровень холестерина – ХС). Кроме того, отмечалось статистически значимое снижение систолического и диастолического АД. Все это свидетельствует о положительном влиянии Физиотенза на функцию эндотелия у пациентов с метаболическим синдромом [8].

Проводя терапию АГ у больных с избыточной массой тела, всегда стоит помнить о необходимости коррекции гипертонии. Например, можно привести исследования по сравнению результативности Физиотенза и метопролола у пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД) типа 2. Это двойное слепое рандомизированное исследование, в котором приняли участие 127 больных. После 12 нед лечения моксонидин в дозе 0,2–0,6 мг/сут не только показал равную эффективность с метопрололом в дозе 50–150 мг/сут в снижении АД, но и значительно улучшил показатели глюкозы натощак и липидного обмена. Кроме того, прием метопролола даже увеличивал показатель тощачевой глюкозы (+16 мг/дл); $p < 0,05$. Сходный эффект обоих препаратов отмечался и на показатели инсулинорезистентности – индекс НОМА-IR; в случае приема Физиотенза снижался на 0,27 балла, а в случае приема метопролола повышался на 0,56 балла. Уровень триглицеридов натощак также снижался при приеме Физиотенза на 27,5 мг/дл и возрастал при приеме метопролола на 29,5 мг/дл ($p < 0,05$). Все это по заключению авторов свидетельствует о способности Физиотенза снижать общий сосудистый риск [9].

Говоря о фармакокинетике Физиотенза, стоит отметить, что адсорбция при приеме внутрь составляет 90%. Максимальная концентрация в плазме крови после однократного приема 0,2 мг препарата достигается через 60 мин. Биодоступность высокая – около 88%. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику Физиотенза. Период полувыведения Физиотенза и его метаболитов составляет 2,5 и 5 ч соответственно. В течение 24 ч более 90% препарата выводится почками, благодаря чему не происходит кумуляции Физиотенза при длительном применении [10, 11].

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести длительный прием Физиотенза также не приводит к кумуляции в организме больных [12]. Важно, что у лиц с терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мл/мин), находящихся на гемодиализе, концентрация в плазме крови и конечный период полувыведения в плазме крови в 6 и 4 раза выше соответственно, чем у пациентов с нормальной функцией почек. В настоящее время не рекомендуется использовать Физиотенз у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. В то же время у лиц с АГ и микроальбуминурией Физиотенз снижал экскрецию альбумина, тромбомодулина и ингибитора активатора плазминогена [13].

Физиотенз селективен в отношении I_1 -имидазолиновых рецепторов почти в 70 раз больше, чем α_2 -адренорецепторам [14]. Низкая активность в отношении α_2 -адренорецепторов в зонах мозга позволяет минимизировать развитие таких нежелательных лекарственных реакций, как сонливость, депрессия, сухость во рту и др. [15]. При применении в терапевтических дозах Физиотенз практически не вызывает побочных эффектов, дозозависимо снижает АД без развития синдрома отмены и с незначительным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) [16]. Прием Физиотенза благодаря стимуляции имидазолиновых рецепторов в почках снижает активность и уровень ренина в плазме крови, усиливает натрийурез [17].

В международном многоцентровом полугодовом исследовании MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic SYndrome population) оценивались долгосрочная безопасность и эффективность Физиотенза у лиц с АГ и метаболическим синдромом. В исследование были включены 5603 больных, мужчины и женщины (50,2 и 49,8% соответственно) с признаками абдоминального ожирения и АГ 1–3-й степени. СД типа 2 был у 47,1% ($n=2623$) из числа включенных в исследование, данные о них были доступны для анализа

($n=5567$). СД типа 2, диагностированный в 47,1% случаев, регистрировался чаще у пациентов старше 65 лет по сравнению с лицами моложе 65 лет (54,2% vs 44,8%), а также среди больных, получающих комбинированную терапию, по сравнению с теми, кто находился на монотерапии (51,5% vs 28,7%), и у женщин в постменопаузе по сравнению с пациентками с сохраненной менструальной функцией (50,5% vs 35,2%). Физиотенз впервые назначали: больным с впервые обнаруженной АГ ($n=886$) в случаях недостаточной эффективности проводимой гипотензивной терапии ($n=3885$), плохой ее переносимости ($n=286$) и по «другим» причинам ($n=138$). Важно, что Физиотенз назначался чаще в случае неэффективности проводимой терапии пациентам старше 65 лет, женщинам в период постменопаузы, а также лицам, получающим комбинированную гипотензивную терапию.

Действенность проводимой терапии оценивали по достижению уровня АД <140/90 мм рт. ст. и АД <130/80 мм рт. ст. для пациентов с СД типа 2. «Вторичными» критериями результативности были: статистически значимое изменение уровня глюкозы натощак, триглицеридов, общего ХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), креатинина и альбумина мочи. Из других параметров оценивали статистически значимое изменение ИМТ, окружность талии и бедер, их отношение.

Через 6 мес, по завершению исследования, число пациентов, достигших целевых значений АД, составило 41,3% ($n=2314$). Число лиц, достигших целевых значений АД, было выше среди более молодых (старше 65 лет; 44,3% vs 33,4%; $p < 0,001$) женщин в фертильном периоде по сравнению с пациентками в постменопаузе (52,8% vs 38,5%; $p=0,001$) и пациентов, получающих монотерапию, по сравнению с больными, находящимися на комбинированном лечении (55,7% vs 37,8%; $p=0,002$). В среднем систолическое АД снизилось на 24 мм рт. ст., диастолическое АД – на 12,6 мм рт. ст., а ЧСС – на 5,7 уд/мин. Назначение Физиотенза привело к статистически значимым изменениям всех показателей клинико-лабораторных параметров, указанных нами [18].

В другом проспективном двойном слепом кроссоверном исследовании изучалась результативность Физиотенза в профилактике приступов мерцательной аритмии у пациентов, страдающих АГ и пароксизмальной мерцательной аритмией. Всего были включены 56 больных, чей средний возраст составил 63,5 года (от 61 до 68 лет), средний ИМТ – 26,0 (от 24,3 до 30). Все пациенты получали гипотензивную и антиаритмическую терапию (соталол, амиодарон, пропafenон). По итогам исследования отмечалось снижение как длительности (с 28 до 16,5 мин в день; $p < 0,01$), так и тяжести пароксизмов мерцательной аритмии (с 2 до 1 балла по оценке Европейской ассоциации сердечного ритма; $p=0,01$). Серьезных нежелательных лекарственных реакций при этом не отмечалось [19].

Эффективен Физиотенз в комбинированной терапии АГ. В чешском исследовании с участием 748 пациентов, как с впервые диагностированной АГ, так и плохо контролируемой АГ, большинство больных страдали метаболическим синдромом. Физиотенз назначался в качестве стартовой терапии АГ или в дополнение проводимому лечению. Пациентов наблюдали в течение 6 мес. В ходе исследования самая частая назначаемая дозировка Физиотенза была 0,4 мг/сут: в случае стартовой терапии – 44,9%, в дополнение к проводимой – 59,8%. По окончании исследования отмечалось статистически значимое улучшение всех исследуемых показателей (АД, ЧСС, ИМТ, окружности талии, общего ХС, ХС ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов, гликемии; $p < 0,001$) [20].

Таким образом, Физиотенз в настоящее время представляет собой эффективный препарат для лечения АГ в сочетании с метаболическим синдромом. Его положительное влияние на функцию эндотелия, углеводный и липидный обмен позволяет применять Физиотенз как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами.

Литература/References

1. Kotseva K et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2015.
2. Åkesson A et al. Low-Risk Diet and Lifestyle Habits in the Primary Prevention of Myocardial Infarction in Men: A Population-Based Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (13): 1299–306.
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Iu.V., Oshchepkova E.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistykh zabolevanii v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya*. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
4. Красильникова Е.И., Баранова Е.И., Благосклонная Я.В. и др. Терапия артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. *Справ. поликлин. врача*. 2011; 9: 23–7. / Krasil'nikova E.I., Baranova E.I., Blagosklonnaia Ya.V. et al. Terapiia arterial'noi gipertenzii u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. *Sprav. poliklin. vracha*. 2011; 9: 23–7. [in Russian]
5. Bruyndonckx L et al. Diet, exercise, and endothelial function in obese adolescents. *Pediatrics* 2015; 135 (3): e653–61.
6. Walther G. Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetes mellitus present generalized vascular dysfunction: cross-sectional study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35 (4): 1022–9.
7. Van Sloten TT Endothelial dysfunction plays a key role in increasing cardiovascular risk in type 2 diabetes: the Hoorn study. *Hypertension* 2014; 64 (6): 1299–305.
8. Topal E et al. The effect of moxonidine on endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6 (5): 343–8.
9. Jacob S et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112 (6): 315–22.
10. Theodor R, Weimann HJ, Weber W et al. Absolute bio-availability of moxonidine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1991; 16 (2): 153–9.
11. Mitrovic V, Patyna W, Hütting J et al. Hemodynamic and neurohumoral effect of moxonidine in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 5: 967–72.
12. Kirzh W, Hutt HJ, Plänitz V. The influence of renal function on clinical pharmacokinetics of moxonidine. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 245–53.
13. Krespi PG Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12 (5): 463–7.
14. Schachter M, Mitchell G, Nizol C et al. Antihypertensive efficacy of moxonidine in primary care: a «REAL-LIFE» study. *Int J Clin Pract* 2003; 57 (6): 479–82.
15. Schwarz W, Kandziora J. Long-term experiences with moxonidine, a new antihypertensive. *Fortsch Med* 1990; 32: 616–20.
16. Prichard BNC, Küster LJ, Hughes PR et al. Dose relation of blood pressure reduction with moxonidine findings from three placebo – and active – controlled randomized studies. *J Clin Basic Cardiol* 2003; 6: 49–51.
17. Sanjuliani AE, Genelhu de Abreu V, Ueleres Braga J, Francischetti EA. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol* 2004; 7: 19–25.
18. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens* 2013; 2013: 541689.
19. Devereux S et al. Effectiveness of moxonidine to reduce atrial fibrillation burden in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 2013; 112 (5): 684–7.
20. Krupicka J et al. The efficacy and safety of moxonidine in patients with metabolic syndrome (the O.B.E.Z.I.T.A. trial). [Article in Czech] *Vnitř Lek* 2011; 57 (6): 541–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кукес Владимир Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, засл. деят. науки, проф., зав. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
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 УД Президента РФ. E-mail: medi321@mail.ru
Андреевская Елена Михайловна – канд. мед. наук, зав. терапевтическим отделением общего профиля с пульмонологическим кабинетом ФГБУ Поликлиника №3 УД Президента РФ
Ашуркова Елена Анатольевна – врач-кардиолог ФГБУ Поликлиника №3 УД Президента РФ

Первый российский опыт применения силденафила у больных идиопатической легочной гипертензией

З.Х.Дадачева, А.А.Белевская, М.А.Саидова, Н.М.Данилов, Т.В.Мартынюк[✉], 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

За последнее десятилетие значительно возрос интерес к лечению идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) в связи с разработкой и внедрением принципиально новых лечебных подходов. Одной из групп современных препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии являются ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5), которые воздействуют на NO-зависимый путь вазодилатации легочных сосудов.

Целью настоящей работы было изучение эффективности и безопасности 16-недельной терапии силденафилом у больных ИЛГ, его влияния на клинико-гемодинамический и функциональный статус.

Материал и методы. 20 пациентам с ИЛГ II–IV функционального класса – ФК (в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения) в возрасте $40,9 \pm 11,5$ года, получавшим стандартную терапию (антикоагулянты, диуретики, гликозиды, антагонисты кальция), был назначен силденафил в дозе 20 мг 3 раза в сутки в течение 16 нед. Исходно и через 16 нед оценивались ФК и результаты теста 6-минутной ходьбы (6-МХ), проводились трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), катетеризация правых отделов сердца (КПОС), лабораторные тесты для оценки безопасности терапии.

Результаты. Исходно группа пациентов имела дистанцию в тесте 6-МХ 344 ± 116 м; 90% больных предъявляли жалобы на головокружение, 75% – на боли в сердце, у 65% больных отмечались отеки и у 35% – гепатомегалия. По данным функционального и гемодинамического статуса у пациентов отмечались признаки высокой легочной гипертензии. Расчетное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) по данным ЭхоКГ составило $89,6 \pm 22$ мм рт. ст. По данным КПОС отмечалось повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр) до $56,3 \pm 19,2$ мм рт. ст., легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) – до 1218 ± 709 дин \times сек \times см⁻⁵, снижение сердечного выбора (СВ) – до $3,4 \pm 0,8$ л/мин/м². Через 4 нед терапии отмечалось некоторое увеличение дистанции в тесте 6-МХ ($+23$ м; $p > 0,05$), достоверное улучшение клинического статуса по сравнению с исходными данными: на головокружение жаловались 71%, на боли в сердце – 38%, отеки и гепатомегалия отмечались у 15 и 14% ($p < 0,05$) соответственно. По данным ЭхоКГ отмечалось достоверное снижение СДЛА до 83 ± 14 мм рт. ст. ($p < 0,05$). К 16-й неделе лечения по сравнению с исходным отмечалось достоверное увеличение дистанции в тесте 6-МХ $+112$ ($p < 0,05$). По данным ЭхоКГ отмечалось достоверное снижение СДЛА (с $89,6 \pm 23,1$ до $75,2 \pm 14,6$ мм рт. ст.; $p < 0,05$). К завершению курса 16-недельной терапии силденафилом у всех пациентов отсутствовали отеки и гепатомегалия, головокружение отмечалось лишь у 26% ($p < 0,05$), боли в сердце – у 10% пациентов. Лечение силденафилом вызвало существенную достоверную динамику ключевых гемодинамических параметров по данным КПОС–ДЛАСр ($-9,3$ мм рт. ст.), ЛСС (-235 дин \times сек \times см⁻⁵), СВ ($-0,4$ л/мин/м²). На фоне терапии силденафилом отмечались побочные эффекты: сердцебиение у 3 (15%) пациентов, приливы – у 2 (10%), головная боль – у 1 (5%), системная гипотония – у 3 (15%). Перечисленные побочные эффекты возникали в течение первых 2–3 дней терапии, были маловыраженными и не требовали коррекции дозы.

Выводы. Силденафил в дозе 60 мг/сут у больных ИЛГ в течение 16 нед приводил к достоверному увеличению дистанции в тесте 6-МХ, улучшению ФК и гемодинамических параметров по данным ЭхоКГ и КПОС. Терапия характеризовалась хорошей переносимостью и не сопровождалась клинически значимыми нежелательными явлениями.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, силденафил.

✉trukhiniv@mail.ru

Для цитирования: Дадачева З.Х., Белевская А.А., Саидова М.А. и др. Первый российский опыт применения силденафила у больных идиопатической легочной гипертензией. Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 50–55.

The first Russian experience of sildenafil application in patients with idiopathic pulmonary hypertension

Z.Kh.Dadacheva, A.A.Belevskaya, M.A.Saidova, N.M.Danilov, T.V.Martyniuk[✉], 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 Cherepkovskaja, d. 15a

Over the last decade, the interest in the treatment of idiopathic pulmonary hypertension (IPAH) has greatly increased because of the development and implementation of innovative therapeutic approaches. One of the modern drug groups for the treatment of pulmonary arterial hypertension are phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5), which can cause pulmonary vasodilation via a NO-dependent mechanism.

The aim of the research was to study the efficacy and safety of sildenafil treatment in patients with IPAH received 16-week course and to study sildenafil impact on clinical, hemodynamic and functional status.

Material and methods: 20 patients with IPAH (mean age 40.9 ± 11.5 years) functional class (FC) II–IV (WHO), who were receiving standard therapy (anticoagulants, diuretics, glycosides, calcium antagonists), were prescribed sildenafil 20 mg three times a day for 16 weeks. Initially, and after 16 weeks of treatment we studied FC, and the results of the six-minute walk test (6MWT), transthoracic echocardiography (ECHO), right heart catheterization (RHC) and laboratory tests to determine the safety of the therapy were carried out, as well.

Results: the group of patients had 6MWT distance of 344 ± 116 m at the beginning of the study. For about 90% of the patients suffered from dizziness, 75% – from the pain in the heart, 65% of the patients had edema and 35% – hepatomegaly. The patients suffered from severe pulmonary hypertension according to the functional and hemodynamic status. The estimated pulmonary artery systolic pressure (PASP) according to ECHO results was 89.6 ± 22 mm Hg. According to the data from RHC we noted the elevation of mean pulmonary arterial pressure (mPAP) to 56.3 ± 19 mm Hg, of pulmonary vascular resistance (PVR) to 1218 ± 709 dyne/sec \times per \times cm⁻⁵ and the decrease in cardiac output (CO) – 3.4 ± 0.8 l/min/m².

There were slight increasing in 6MWT distance ($+23$ m, $p > 0.05$) and a statistically significant improvement in clinical status in comparison with the initial data: dizziness – 71%, heart pain – 38%, edema and hepatomegaly were observed in 15% and 14% ($p < 0.05$) of the cases, respectively, during 4 weeks of therapy. ECHO showed statistically significant reduction of estimated PASP – 83 ± 14 mm Hg ($p < 0.05$). We noted a statistically significant increase in 6MWT distance $+112$ towards 16 week of treatment in comparison with the initial data ($p < 0.05$). We noted a statistically significant reduction of PASP (from 89.6 ± 23.1 mm Hg to 75.2 ± 14 mm Hg, $p < 0.05$), according to the data from ECHO. At the end of 16 weeks of sildenafil treatment all patients demonstrated no edema and hepatomegaly; dizziness was diagnosed only in 26% of the cases ($p < 0.05$), heart pain – in 10%. Sildenafil treatment demonstrated statistically significant dynamics of key hemodynamic characteristics using RHC – mPAP (-9.3 mm Hg), PVR (235 dyne/sec \times per \times cm⁻⁵), CO (-0.4 l/min/m²).

On the background of sildenafil therapy the patients had following side effects: palpitations – 3 patients (15%), hot flashes – 2 patients (10%), headache – 1 patient (5%), systemic hypotension – 3 patients (15%). All mentioned side effects occurred within the first 2–3 days of therapy and were minor and did not cause dose correction.

Conclusions. The application of sildenafil in dose of 60 mg per day in patients with IPAH within 16 weeks had resulted in a significant increase in 6MWT, improvement of FC and hemodynamic parameters according to the data from ECHO and RHC. Therapy characterized by a good tolerance and accompanied by no clinically significant side-effects.

Key words: idiopathic pulmonary hypertension, phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil.

✉trukhiniv@mail.ru

For citation: Dadacheva Z.Kh., Belevskaya A.A., Saidova M.A. et al. The first Russian experience of sildenafil application in patients with idiopathic pulmonary hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 50–55.

За последнее десятилетие значительно возрос интерес к лечению идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) в связи с разработкой и внедрением принципиально новых лечебных подходов. Целью терапии являются улучшение переносимости физических нагрузок и прогноза, замедление темпа прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни пациентов [1].

В настоящее время отсутствуют прямые сравнительные исследования эффективности разных видов специфической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Выбор препарата зависит от формы ЛАГ, функционального класса (ФК), наличия противопоказаний, доступности препарата, путей введения, профиля побочных эффектов, опыта врача и предпочтений больного [1, 2].

Одной из групп современных препаратов для лечения ЛАГ являются ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5).

Силденафил – это единственный ИФДЭ-5, одобренный для лечения ЛАГ в нашей стране. ИФДЭ-5 воздействуют на NO-зависимый путь вазодилатации легочных сосудов. Оксид азота – NO (эндотелиальный фактор релаксации) является мощным эндогенным вазодилататором, который синтезируется эндотелиальными клетками и оказывает эффект за счет повышения внутриклеточного содержания циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) [3]. Последний вызывает релаксацию гладкомышечных клеток (ГМК) вследствие открытия кальциевых каналов (рис. 1). Дегградация (гидролиз) цГМФ осуществляется цГМФ-специфичными фосфодиэстеразами (ФДЭ). Это семейство ферментов включает ФДЭ типа 5, которые локализируются в легочных сосудистых клетках, висцеральных ГМК и тромбоцитах. У больных ЛАГ отмечается повышенная экспрессия этого фермента в легочной ткани.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности силденафила в результате 16-недельной терапии у больных ИЛГ, его влияния на клинико-гемодинамический и функциональный статус.

Материал и методы

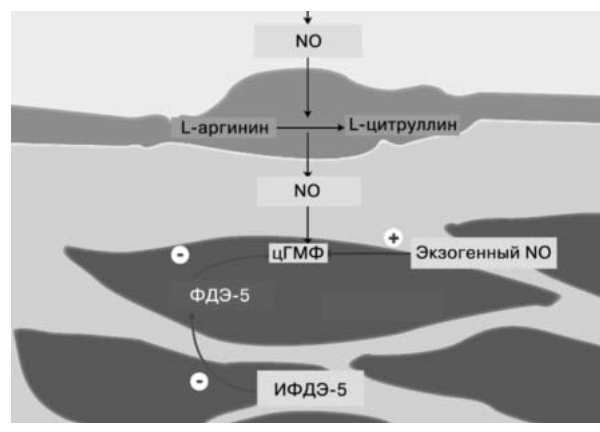
В исследование были включены 20 пациентов (2 мужчин и 18 женщин) в возрасте $40,9 \pm 11,5$ года (19–47 лет), госпитализированные в отдел гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России.

Больные ИЛГ включались в исследование на основании следующих критериев: возраст старше 18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ; оценка гемодинамических параметров по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в течение последних 3 мес; отрицательная острая фармакологическая проба (ОФП); ФК (в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ) II–IV; стандартная лекарственная терапия легочной гипертензии (ЛГ) в течение последних 3 мес; стабильное течение заболевания на фоне проводимой терапии; дистанция в тесте шестиминутной ходьбы (6-МХ) >50 и <45 м; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

У всех больных в ходе диагностического поиска был подтвержден диагноз ИЛГ. На основании комплексного клинико-инструментального обследования, направленного на уточнение генеза ЛГ в соответствии с рекомендациями, были исключены симптоматические формы ЛАГ, ЛГ другой этиологии.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ от 2007 г., в диагностическом алгоритме заболевания выделены 4 этапа [1]. На I этапе диагностики во время опроса при поступлении у всех пациентов оценивались анамнестические данные, клинические признаки и симптомы ЛГ и прогрессирования ЛГ, данные осмотра. На II этапе диагностики для верификации диагноза проводилось комплексное обследование, которое включало электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), рентгенографию органов грудной

Рис. 1. Механизм действия ИФДЭ-5 при легочной гипертензии.



клетки, КПОС с проведением ОФП. На III этапе диагностики для установления клинического класса ЛГ пациентам было проведено исследование функции внешнего дыхания, при необходимости мультиспиральная компьютерная томография легких, магнитно-резонансная томография сердца. На IV этапе в рамках комплексного обследования для оценки ЛГ (типа и толерантности к физическим нагрузкам) были проведены ультразвуковые исследования печени и желчного пузыря, тест 6-МХ, проанализированы лабораторные тесты.

Для оценки функционального состояния больных оценивался ФК (ВОЗ), проводился тест 6-МХ с оценкой индекса одышки по Боргу.

Тест 6-МХ проводился пациентам преимущественно в утренние часы, через 3–4 ч после завтрака и последнего приема любых препаратов. За 10 мин до теста пациент должен был спокойно посидеть, в это время он получал инструкцию о том, как следует вести себя в течение следующих 6 мин. Тест выполнялся в коридоре длиной 50 м, где были метки каждый 1 м. Пациент должен был пройти максимальное расстояние за 6 мин, однако при появлении одышки или слабости больной мог снизить темп ходьбы или остановиться для отдыха. По истечении 6 мин подсчитывалась пройденная дистанция, далее пациентом самостоятельно заполнялся опросник для оценки выраженности одышки (шкала оценки одышки по Боргу). Определение ФК пациента зависело от дистанции, пройденной в тесте 6-МХ. Дистанция 426–550 м соответствует I ФК, 301–425 м – II, 151–300 м – III, ≤ 150 м – IV.

Для оценки гемодинамических параметров, верификации диагноза ЛАГ всем больным проводилась КПОС. Величина сердечного выброса (СВ) определялась по методу Фика. В обязательном порядке больным проводилась ОФП с вазодилататором – ингаляционным NO.

Критерии исключения: возраст 18 лет и моложе; ЛГ вследствие поражения сердца, легких, смешанная форма; несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста; беременность, лактация; хроническая обструктивная болезнь легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 70% от должного), рестриктивные заболевания легких (общая емкость легких менее 70% от должного); артериальная гипертензия или систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста 6-МХ; изменения лекарственной терапии в течение последних 3 мес; прием в течение последних 3 мес антагонистов рецепторов эндотелина, простаноидов, ингаляционного NO, ИФДЭ-5; повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва; наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит); тяжелое наруше-

ние функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью); инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе.

Комплексное ЭхоКГ-исследование проводилось на ультразвуковом аппарате системы Vivid 9 (GE). Обследование проводилось по расширенному протоколу ЭхоКГ с использованием следующих режимов: одномерной ЭхоКГ, двухмерной ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ (режим импульсно- и постоянно-волнового доплера), режима цветного доплеровского картирования, тканевой миокардиальной доплер-ЭхоКГ. С целью определения фаз сердечного цикла использовалась синхронная запись с ЭКГ. При обследовании пациентов производилась запись на жесткий диск ультразвукового аппарата для последующего просмотра и кадрового анализа разных параметров работающего сердца больного в реальном масштабе и времени. В процессе ЭхоКГ проводились измерения форм и размер камер сердца, внутрисердечных структур, аорты и легочной артерии (ЛА), исключалось наличие врожденных и приобретенных аномалий развития структур сердца.

До включения в исследование больные получали стандартную терапию ЛАГ: антикоагулянты (83%), дилтиазем (56%), диуретики (45%), гликозиды (6%). Пациенты, соответствовавшие критериям включения и не имевшие критериев исключения, во время госпитализации начинали получать терапию сildenafilом (Ревацио, «Пфайзер») в дозе 20 мг 3 раза в сутки. Спустя 4 нед (на 2-м визите) всем пациентам проводились тест 6-МХ и ЭхоКГ. После 4-недельного курса проводимой терапии, оценки ее безопасности на основании клинических проявлений (нежелательные явления, стойкая системная гипотония) и лабораторных тестов (общий и биохимический анализы крови) больные продолжали прием препарата в стандартной дозе.

Общая продолжительность участия каждого пациента в исследовании составляла 16 нед. Через 4 нед терапии оценивались дистанция в тесте 6-МХ, ЭхоКГ. На 16-й неделе лечения ($\pm 3-5$ дней) проводились тест 6-МХ, ЭхоКГ и КПОС для оценки динамики состояния больных в результате проведенного курса лечения.

Статистическая обработка. При статистическом анализе использовали стандартный пакет программ «Statistica 10.0» for Windows (StatSoftInc., USA), предусматривающий возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка динамики показателей на фоне лечения проводилась с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Данные представлены в виде $M \pm \text{std}$. Сравнительный анализ проводили с помощью парного и непарного критерия ANOVA.

Результаты

В исследование были включены 20 пациентов с ИЛГ в возрасте $40,9 \pm 11,5$ года, из них большинство (91%) составили женщины. Длительность периода с момента появления первых симптомов до установления диагноза варьировала от 3 мес до 3 лет. Длительность заболевания с момента установления диагноза составила в среднем 5,2 года (табл. 1).

Из включенных в исследование больных ИЛГ только 20% имели ФК II (ВОЗ), т.е. одышка, слабость, боль в груди, головокружение у них возникали при выполнении обычных физических нагрузок. Подавляющее большинство (65%) составили пациенты, испытывающие симптомы при незначительной нагрузке, – ФК III (ВОЗ), 15% больных отмечали клинические симптомы в покое (ФК IV).

Исходно 90% больных предъявляли жалобы на головокружение, 75% – на боли в сердце, у 65% больных отмечались отеки и у 35% – гепатомегалия (рис. 2).

Дистанция в тесте 6-МХ составила $344,9 \pm 116,1$ м. Индекс одышки по Боргу варьировался от 1 до 5 (табл. 2).

По данным трансторакальной ЭхоКГ отмечались выраженная дилатация и гипертрофия правого желудочка (ПЖ), уменьшение конечно-диастолического размера (КДР) левого желудочка (ЛЖ) вследствие его компрессии ПЖ. Расчетная величина систолического давления в ЛА (СДЛА) составила $89,6 \pm 22,9$ мм рт. ст. (табл. 3).

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с ИЛГ

Возраст, лет	40,9 \pm 11,5
Пол, м/ж	2 (20%)/18 (80%)
Длительность периода с момента появления жалоб до установления диагноза, годы	1,7 \pm 1,2
Длительность заболевания с момента установления диагноза, годы	5,2 \pm 2,9
ФК II/III/IV (ВОЗ)	4 (20%)/13 (65%)/3 (15%)

Рис. 2. Динамика клинических симптомов на терапии сildenafilом.

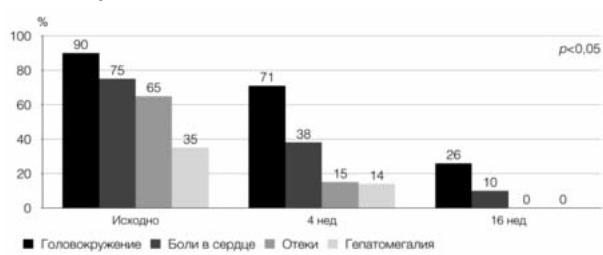


Таблица 2. Функциональный статус больных ИЛГ

Показатель	Исходно
ФК (ВОЗ)	3,4 \pm 0,65
Индекс по Боргу, баллы	3,1 \pm 1,3
Дистанция в тесте 6-МХ, м	344 \pm 116

Таблица 3. Параметры ЭхоКГ-исследования больных ИЛГ.

Показатель	Исходно	Норма
СДЛА, мм рт. ст.	89,6 \pm 22,9	<30
Ствол ЛА, см	3,3 \pm 0,62	<2,7
ПЗР ПЖ, см	3,7 \pm 0,7	\leq 2,9
ТПСПЖ, мм	0,7 \pm 0,1	<0,5
КДР ЛЖ, см	3,9 \pm 0,6	4,0–5,5
TAPSE (ПЖ), см	1,4 \pm 0,3	>1,7
ФАС (ПЖ), %	26,4 \pm 7,7	>35
4АС (ПЖ), см	4,84 \pm 0,6	<4,2

Примечание. ПЗР ПЖ – переднезадний размер ПЖ, TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана, 4АС – апикальный размер ПЖ.

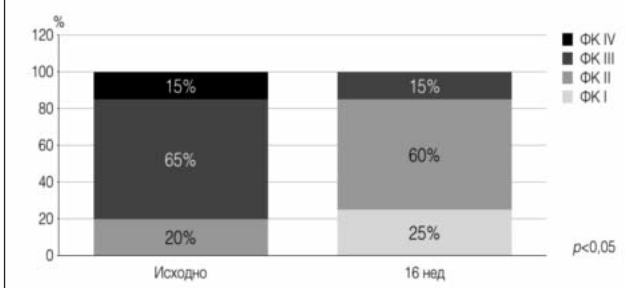
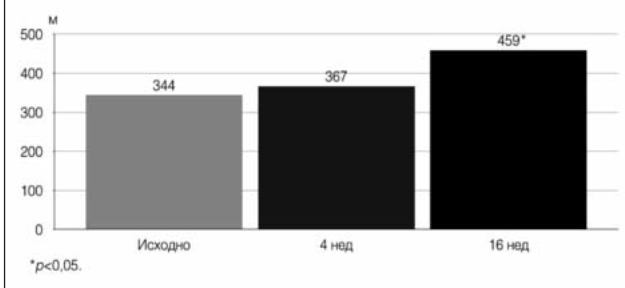
Таблица 4. Гемодинамические параметры больных ИЛГ по данным КПОС

Показатель	Исходно (n=20)	Норма
СДЛА, мм рт. ст.	86,2 \pm 24,7	15–30
ДДЛА, мм рт. ст.	38,9 \pm 16,1	3–12
ДЛАср., мм рт. ст.	56,3 \pm 19,2	10–25
ДЗЛАСр., мм рт. ст.	6,5 \pm 3,7	5–12
ДППср., мм рт. ст.	9,11 \pm 5,7	До 5
СВ, л/мин/м ²	3,4 \pm 0,8	4–8
ЛСС, дин \times сек \times см ⁻⁵	1218 \pm 709	80–240
SvO ₂ , %	56,9 \pm 10,3	68–77

Примечание. ДДЛА – диастолическое давление в ЛА, ДПП – давление в правом предсердии, SvO₂ – сатурация венозной крови кислородом.

Таблица 5. Динамика толерантности к нагрузкам на терапии sildenafilом

Показатель	Исходно	4 нед	16 нед
ФК (ВОЗ)	3,6±0,5	3±0,4	2,4±0,3*
Индекс по Боргу, баллы	3,1 ±2,2	2,7±1,1	2,3±0,7
Дистанция в тесте 6-МХ, м	344 ±116	406±85	459±78*

* $p < 0,05$.**Рис. 3. Динамика ФК в результате 16 нед лечения sildenafilом.****Рис. 4. Динамика дистанции в тесте 6-МХ на терапии sildenafilом.****Таблица 6. Динамика ЭхоКГ-параметров на фоне терапии sildenafilом**

Показатель	Исходно	4 нед	16 нед
СДЛА, мм рт. ст.	89,6±22	83,2±14*	75,6±14,3*
Ствол ЛА, см	3,3±0,62	3,3±0,60	3,2±0,6
ПЗР ПЖ, см	3,7±0,7	3,7±0,7	3,6±0,4
ТПСПЖ, мм	0,7±0,1	0,69±0,14	0,67±0,12
КДР ЛЖ, см	3,9±0,6	4,1±0,64	4,2±0,55
TAPSE, см	1,4±0,3	1,5±0,30	1,6±0,34
FAC, %	26,4±7,7	29,9±7,1	34,4±7,55*
4АС, см	4,84±0,6	4,6±0,6	4,7±0,66

Примечание. ЛП – левое предсердие, * $p < 0,05$.**Таблица 7. Динамика гемодинамических показателей по данным КПОС**

Показатель	Исходно	16 нед
СДЛА, мм рт. ст.	86,2±24,7	75±17,5*
ДЛАСр., мм рт. ст.	56,3±19,2	46,8±16*
ДППср., мм рт. ст.	9,11±5,7	6,2±3,1*
СВ, л/мин/м ²	3,4±0,8	3,8±1,4*
ЛСС, дин × сек × см ⁻⁵	1218±709	884,6±473*

* $p < 0,05$.

Группа пациентов с ИЛГ характеризовалась выраженными изменениями гемодинамических параметров. Данные КПОС и ЛА представлены в табл. 4.

В среднем в группе по данным КПОС отмечалось значительное повышение среднего давления в ЛА (ДЛАСр) до 56,3±19,2 мм рт. ст., также повышение СДЛА до 86,2±24,7 мм рт. ст. и ДЛА – до 38,9±16,1, отмечались повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) до 1218 дин × сек × см⁻⁵, снижение сердечного выброса (СВ) до 3,4 л/мин/м². Давление заклинивания в ЛА (ДЗЛА) было в норме у всех больных ИЛГ и составило в среднем 6,5 мм рт. ст. При проведении ОФП с ингаляционным NO существенной динамики ДЛАСр и СВ не отмечалось. Проба у всех больных была расценена как отрицательная.

Все включенные в исследование больные ИЛГ завершили 16-недельный период наблюдения без клинического ухудшения. Ни у одного пациента к концу лечения не было ухудшения показателей гемодинамического статуса по данным ЭхоКГ и КПОС. Через 4 нед терапии отмечалась тенденция к увеличению дистанции в тесте 6-МХ (+23 м); табл. 5. Через 16 нед терапии улучшился ФК (-1,2), дистанция в тесте 6-МХ достоверно увеличилась в среднем на 115 м ($p < 0,05$); рис. 3, 4. При этом индекс по Боргу уменьшился с 3,4 до 2,3.

Терапия sildenafilом привела к улучшению клинического состояния пациентов уже к 4-й неделе лечения: на головокружение жаловались 71% больных, на боли в сердце – 38%, отеки и гепатомегалия отмечались у 15 и 14% соответственно. К 16-й неделе терапии sildenafilом у всех пациентов отсутствовали отеки и гепатомегалия, головокружение отмечалось лишь у 26%, боли в сердце – у 10% (см. рис. 2).

Через 4 нед терапии отмечалось достоверное снижение СДЛА по данным ЭхоКГ на 6,4 мм рт. ст. ($p < 0,05$). К 16-й неделе терапии СДЛА по данным ЭхоКГ снизилось на 14 мм рт. ст. ($p < 0,05$), также отмечалось достоверное увеличение показателя фракционного изменения площади – FАС ($p < 0,05$). Размеры правых и левых отделов сердца, ЛА, толщины передней стенки ПЖ (ТПСПЖ) существенно не изменились (табл. 6).

К 16-й неделе терапии sildenafilом у 25% больных ФК улучшился до I (см. рис. 3), число больных с ФК III уменьшилось с 65 до 15%. Ни один больной к 16-й неделе наблюдения не испытывал одышку, головокружение, слабость в покое (ФК IV). В результате больше 1/2 больных относилась к ФК II.

Лечение sildenafilом на протяжении 16 нед вызвало существенную динамику всех ключевых гемодинамических параметров – ДЛА и ЛСС, СВ (табл. 7).

В течение периода наблюдения отмечались побочные эффекты в виде сердцебиения у 3 (15%) пациентов, приливов – у 2 (10%), головной боли – у 1 (5%). Системная гипотония возникала у 3 (15%) пациентов. Перечисленные побочные эффекты возникали в течение первых 2–3 дней терапии, были маловыраженными и не требовали коррекции дозы.

При контроле общего анализа крови на фоне проводимой терапии sildenafilом отрицательной динамики не было отмечено ни у одного больного. Все пациенты, завершившие 16-недельный период наблюдения, получили рекомендацию продолжить проводимую терапию sildenafilом на постоянной основе под контролем переносимости с рекомендациями оценивать стабильность достигнутого клинического эффекта через 3–6 мес.

Таким образом, применение ИФДЭ-5 sildenafilа в дозе 60 мг/сут в течение 16 нед приводило не только к субъективному улучшению, о чем можно судить по уменьшению частоты жалоб, но и увеличению дистанции в тесте 6-МХ, улучшению ФК и ключевых гемодинамических параметров, а также характеризовалось хорошей переносимостью и не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами.

Обсуждение

В настоящей работе изучались эффективность и безопасность терапии силденафилом у пациентов с ИЛГ – редкой тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы, которая часто имеет быстропрогрессирующий характер и приводит к преждевременной гибели больных вследствие декомпенсации кровообращения по большому кругу [1, 4].

На основании результатов экспериментальных и клинических исследований, проведенных в области ЛАГ за последние годы, ИФДЭ-5 рассматриваются в качестве важнейшего подхода к патогенетической терапии. Они улучшают показатели легочной гемодинамики, уменьшают выраженность ремоделирования легочных сосудов, улучшают функциональные возможности больных [1, 5, 6].

На фоне 16-недельной терапии силденафилом все пациенты, включенные в наше исследование, продемонстрировали улучшение как клинического, так и гемодинамического статуса. Причем исходно большинство (80%) больных имели ФК III–IV, что указывает на выраженные нарушения функционального статуса. В спектре жалоб больных описывались типичные для больных ИЛГ симптомы, такие как одышка (90%), головокружение (75%), боли в сердце (65%), отеки (35%) [7].

Интересно, что в крупном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном многоцентровом исследовании по изучению эффективности и безопасности силденафила у больных ЛАГ SUPER-1 (Sildenafil in Pulmonary Arterial Hypertension) наибольшую долю составили больные ИЛГ (60%). Однако в отличие от нашей группы больных большинство больных имели ФК II – 46% и III – 49% (ВОЗ).

В результате 16-недельной терапии силденафилом у наших больных отмечалось значительное улучшение функционального статуса. Прирост дистанции в тесте 6-МХ был существенным и составил +115 м ($p < 0,01$), что сопоставимо с результатами исследования SUPER-1, в котором терапия силденафилом в течение 12 нед наблюдения привела к увеличению дистанции (в среднем на 45 м). По нашим данным, как и в исследовании SUPER-1, силденафил во всех дозовых режимах не оказывал существенного влияния на индекс одышки по Боргу. Следует отметить быстрое наступление эффекта: повышение толерантности к физическим нагрузкам в нашем исследовании, так же как и в SUPER-1, отмечалось уже к 4-й неделе лечения. Большой прирост дистанции к 16-й неделе в нашем исследовании можно объяснить более длительным курсом лечения и большей долей тяжелых больных, способных достичь улучшения функционального статуса. Так, в исследовании EARLY (Endothelin antagonist trial in mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension) отсутствие достоверного прироста дистанции теста 6-МХ связали с исходно сохранной ее величиной и неспособностью больных с ФК II продемонстрировать значимый прирост [8].

Терапия силденафилом у наших больных в течение 16 нед привела к существенному достоверному улучшению показателей центральной гемодинамики, СДЛА в среднем снизилось на 11 мм рт. ст., ДПП – на 2,8 мм рт. ст., ЛСС – на 234 дин × сек × см⁻⁵. Это согласуется с результатами исследования SUPER-1, в котором лечение силденафилом (20, 40, 80 мг 3 раза в сутки) по сравнению с плацебо приводило к улучшению ключевых показателей гемодинамики уже к 12-й неделе наблюдения [5, 6, 9–11]. Снижение ДЛАср в среднем составило: в группе 60 мг –2,1 мм рт. ст., в группе 120 мг –2,6 мм рт. ст., в группе 240 мг –4,7 мм рт. ст.

В пилотном плацебо-контролируемом исследовании W.Zeng и соавт. с применением силденафила 60 мг/сут у 74 больных ИЛГ в течение 12 нед, так же как и в нашем исследовании, отмечалось достоверное улучшение клинических (тест 6-МХ) и гемодинамических параметров (ЛСС) [12].

В нашей работе положительная динамика ДЛА была получена и при оценке ЭхоКГ-параметров. Существенной

динамики размеров правых и левых отделов сердца обнаружено не было, что возможно связано с непродолжительной длительностью курса лечения. Вместе с тем, мы отметили достоверное увеличение ФАС-показателя, характеризующего глобальную систолическую функцию ПЖ, что не было показано в работах других авторов.

За 16-недельный период клиническое ухудшение не отмечалось ни у одного из наблюдаемых больных, что полностью соответствует результатам исследования. Анализ соотношения пациентов, не имевших клинического ухудшения (кривые Каплана–Майера), в SUPER-1 показал, что период до клинического ухудшения значительно увеличивался у пациентов из группы силденафила.

Терапия силденафилом в нашем исследовании привела к улучшению клинического состояния пациентов уже на 4-й неделе лечения: на головокруге жаловались 71%, боли в сердце – 38%, отеки и гепатомегалия отмечались у 15 и 14% соответственно. В исследовании SUPER-1 анализ клинического состояния больных оценивался только к 12-й неделе терапии.

При назначении силденафила в дозе 60 мг/сут в течение 16 нед мы наблюдали хорошую переносимость терапии. Незначительные побочные эффекты, отмечающиеся у наших пациентов: сердцебиение – у 3 (15%), приливы – у 2 (10%), головная боль – у 1 (5%), системная гипотония – у 3 (15%). Перечисленные побочные эффекты не требовали коррекции дозы. В отличие от SUPER-1 у наших больных жалоб на кровохарканье, боли в спине, диспепсию, миалгию, грипп, нарушение зрения не отмечалось. Частота головной боли была реже (5%), чем у больных SUPER-1 (27%).

В рандомизированных клинических исследованиях силденафил применялся при ИЛГ, ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца, при хронической тромбоэмболии легочной артерии и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам [13–16].

Интересно сравнить данные нашей работы с пилотным российским исследованием А.В.Волкова и соавт. по изучению эффективности силденафила у больных ЛГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) [17]. Данная форма ЛГ, как и ИЛГ, отличается прогрессирующим течением и неблагоприятным исходом. В исследование с 16-недельной терапией силденафилом были включены 14 пациентов с ЛАГ на фоне системной склеродермии (12 человек) и системной красной волчанки (2 человека). Исходно и через 16 нед оценивались клинико-лабораторные показатели и показатели центральной гемодинамики. Больше 1/2 пациентов в нашем и пилотном исследовании были с ФК III.

Наши больные продемонстрировали значительный прирост дистанции уже к 4-й неделе лечения. Спустя 16 нед она увеличилась достоверно в среднем на 115 м. В пилотном исследовании у больных ЛАГ на фоне СЗСТ прирост спустя 16 нед терапии составил лишь 31 м, что можно объяснить особенностями патологии с частым мышечным и суставным компонентом. При анализе гемодинамических параметров среднее снижение среднего давления в ЛА составило –10 мм и оказалось сопоставимым с нашими данными.

В пилотном исследовании О.С.Янулевич и соавт. силденафил применялся для лечения резидуальной ЛГ у детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца [18]. Лечение проводилось у 45 пациентов. Возраст пациентов с резидуальной ЛГ был 0,08–15 лет, масса тела 2,76–41,0 кг. У 33 (52,4%) пациентов диагностирована ЛГ 3-й степени, у 12 (44,4%) – 2-й. Всем пациентам был назначен силденафил в разовой дозе 0,25–0,5 мг/кг 3 раза в сутки. Через 12 нед лечения, так же как и в нашем исследовании, отмечено улучшение клинического состояния детей и показателей гемодинамики по данным ЭхоКГ.

Таким образом, мы убедились, что силденафил является одним из эффективных и безопасных препаратов для лечения ЛАГ. В данном исследовании лечение

пациентов с ИЛГ силденафилом на протяжении 16 нед привело к достоверному улучшению ФК, приросту дистанции в тесте 6-МХ на 115 м, а также снижению ключевых гемодинамических параметров по данным ЭхоКГ и КПОС. Особенностью нашей работы явилось не только снижение СДЛА по данным ЭхоКГ, но и достоверный прирост FAC.

В литературе не удалось обнаружить данных о российском опыте лечения больных ИЛГ с применением силденафила. Результаты зарубежных исследований свидетель-

ствуют о сохранении положительных результатов терапии на долгосрочной основе [11]. Повышение толерантности к нагрузкам сохранялось у больных ЛАГ при лечении на протяжении более 1 года и ассоциировалось с улучшением гемодинамических параметров, ФК и замедлением темпов прогрессирования заболевания. Поэтому целесообразно продолжить наблюдение за больными ИЛГ, получающими силденафил на долгосрочной основе, для оценки результата эффективности и переносимости длительной терапии.

Литература/References

1. Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. 2007. / Rossiiskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. 2007. [in Russian]
2. Morrell NW, Adnot S, Archer SL et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S20–31.
3. Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 453–9.
4. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. Insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164–72.
5. Galie N, Hoesper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) *Eur Heart J* 2009; 30 (20): 2493–537.
6. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевт. архив*. 2014; 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. *Terapevt. arkhiv*. 2014; 9: 4–23. [in Russian]
7. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Ноллидж, 1999. / Belenkov Yu.N., Chazova I.E. Pervichnaia legochnaia gipertenziia. M.: Nolidzh, 1999. [in Russian]
8. Galie N, Rubin LJ, Hoesper MM et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–100.
9. McLaughlin VV, Archer S, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force of Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society and the Pulmonary Hypertension Association *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573–619.
10. Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: Comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil, and tadalafil: Review of the literature. *Eur J Med Res* 2002; 7: 435–46.
11. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2148–57.
12. Zeng WJ, Sun YJ, Gu Q et al. Impact of sildenafil on survival of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Clin Pharmacol* 2012; 52 (9): 1357–64-f.
13. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066–9.
14. Lee AJ, Chiao TB, Tsang MP. Sildenafil for pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (5): 869–84.
15. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1342.
16. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S et al. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2005; 99 (1): 91–5.
17. Волков А.В., Юдкина Н.Н., Курмуков И.А. и др. Влияние силденафила на клинические проявления и гемодинамические показатели у больных легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. *Системные гипертензии*. 2014; 11 (3): 61–5. / Volkov A.V., Iudkina N.N., Kurmukov I.A. i dr. Vliianie sildenafil na klinicheskie proiavleniia i gemodinamicheskie pokazateli u bol'nykh legochnoi arterial'noi gipertenziei, assotsirovannoi s sistemnymi revmatischeskimi zabolevaniiami. *Systemic Hypertension*. 2014; 11 (3): 61–5. [in Russian]
18. Янулевич О.С., Ковалев И.А., Соколов А.А., Кривошеков Е.В. Использование ингибитора фосфодиэстеразы при лечении резидуальной легочной гипертензии у детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. *Кардиология*. 2012; 3. / Ianulevich O.S., Kovalev I.A., Sokolov A.A., Krivoshchekov E.V. Ispol'zovanie ingibitora fosfodiesterazy pri lechenii rezidual'noi legochnoi gipertenzii u detei posle khirurgicheskoi korrektsii vrozhennykh porokov serdtsa. *Kardiologiya*. 2012; 3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дадачьева Заира Хаджимурадовна – аспирант отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Белевская Анна Андреевна – аспирант отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. ультразвуковой диагностики отд. новых методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Данилов Николай Михайлович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова

Мартынок Тамара Витальевна – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: trukhiniv@mail.ru

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

Патогенетическая терапия хронической сердечной недостаточности: позиция торасемида

Н.Б.Перепеч[✉]

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

В статье обсуждаются специфические особенности фармакокинетики торасемида, выгодно отличающие его от фуросемида. Обращается внимание на то, что торасемид обладает антиальдостероновым и антифибротическим эффектом, не свойственным другим диуретикам. Приводятся результаты клинических исследований, в которых была показана способность торасемида препятствовать развитию и вызывать регресс миокардиального фиброза. С учетом современных представлений о патогенезе хронической сердечной недостаточности, в частности месте диастолической дисфункции в развитии нарушений гемодинамики, обосновывается применение торасемида в составе комплексной фармакотерапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с высоким давлением наполнения левого желудочка до появления клинических признаков застоя.

Ключевые слова: торасемид, хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, фиброз миокарда.

[✉]nikita_perepech@mail.ru

Для цитирования: Перепеч Н.Б. Патогенетическая терапия хронической сердечной недостаточности: позиция торасемида. Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 56–62.

Pathogenetic treatment of chronic heart failure: the role of torasemide

N.B. Perepech[✉]

Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, 41

The article discusses the torasemide pharmacokinetic characteristics which are favourably different from furosemide characteristics. We paid attention to the fact that torasemide had anti-aldosterone and antifibrotic effects; all these characteristics were alien to other diuretics nature. The results of clinical studies showed torasemide ability to prevent the development and reverse myocardial fibrosis. Taking into account modern representations concerning the pathogenesis of chronic heart failure, in particular the role of diastolic dysfunction in developing haemodynamic compromise, we substantiated torasemide application as a part of complex pharmacotherapy of chronic heart failure in patients with elevated left ventricular filling pressure before the appearance of clinical manifestations of stagnation.

Key words: torasemide, chronic heart failure, diastolic dysfunction, myocardial fibrosis.

[✉]nikita_perepech@mail.ru

For citation: Perepech N.B. Pathogenetic therapy of chronic heart failure: the position of torasemide. Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 56–62.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – заболевание с плохим прогнозом. Улучшение прогноза при ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) может быть достигнуто применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. В современных руководствах по лечению ХСН [1–3] эти классы лекарственных препаратов относятся к числу обязательных для применения у данной категории больных с целью снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния – класс рекомендаций I, уровень доказанности А. Хотя препараты перечисленных классов не оказывают значимого влияния на прогноз пациентов, у которых симптомы сердечной недостаточности сочетаются с нормальной ФВ ЛЖ, они рекомендуются к применению в составе фармакотерапии больных с ХСН с сохраненной систолической функцией, так как улучшают их клиническое состояние и переносимость физической нагрузки. При непереносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента возможно применение блокаторов рецепторов ангиотензина II, при непереносимости β-адреноблокаторов – ивабрадина. Общим свойством препаратов перечисленных классов, которое, по видимому, и определяет их лидирующее положение в фармакотерапии ХСН, является воздействие на ключевые звенья патогенеза этого патологического состояния.

Диуретики рекомендуется применять для лечения больных с ХСН II–IV функционального класса (ФК) с низкой ФВ ЛЖ и признаками застоя для улучшения клинической симптоматики и снижения риска повторных госпитализаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности C). Мочегонные средства не замедляют прогрессирования ХСН и не улучшают прогноза больных. Особое место среди диуретиков занимает торасемид, который расценивается как самый эффективный и безопасный препарат этого класса с оптимальным терапевтическим профилем [3]. В отличие от других диуретиков торасемид не только улучшает качество жизни больных, но и способен замед-

лять прогрессирование болезни. Это свойство торасемида нельзя не связывать с его способностью влиять на патогенетические механизмы ХСН. На каком этапе развития ХСН и при каких условиях целесообразно начинать применение торасемида, если учесть, что лечебное действие этого препарата связано не только с салуретическим эффектом?

Современные представления о патогенезе ХСН

Существует четыре основные причины развития ХСН: перегрузка объемом, перегрузка давлением, снижение сократимости миокарда и нарушение диастолической функции желудочков сердца.

Перегрузка объемом возникает вследствие врожденных и приобретенных пороков сердца, приводящих к нарушению внутрисердечной гемодинамики, формированию обратного тока крови, переполнению и избыточному растяжению камер сердца (недостаточность митрального и аортального клапанов, дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток). Перегрузка давлением является следствием стеноза клапанных отверстий (митрального, трикуспидального, аортального, легочного клапанов), сужения выходного тракта желудочков, повышения давления в большом или малом кругах кровообращения. Снижение сократимости миокарда происходит в связи с уменьшением массы активно функционирующей сердечной мышцы вследствие острой и хронической коронарной недостаточности, постинфарктного кардиосклероза, миокардитов, дилатационной кардиомиопатии, токсического воздействия. Ведущими причинами диастолической дисфункции являются гипертрофия ЛЖ, ишемическая болезнь сердца, рестриктивная кардиомиопатия, инфильтративные заболевания миокарда.

Воздействие на миокард любого из повреждающих факторов приводит к нарушению функционирования систем трансмембранного ионного транспорта, изменению активности и дислокации ферментов, сдвигам кислотно-щелочного равновесия, повреждению органелл и струк-

турным изменениям сарколеммы кардиомиоцитов, нарушению процессов окисления субстратов метаболизма, уменьшению продукции макроэргических соединений и формированию состояния внутриклеточного энергодефицита. Вследствие нарушения энергообразования возникает дисфункция миокарда. Причем нарушение расслабления развивается раньше, чем происходит снижение сократимости. В настоящее время полагают, что при любой причине повреждения миокарда имеется сочетание систолической и диастолической дисфункции. Соотношение и выраженность этих вариантов функциональных расстройств определяется характером повреждающего фактора и этапом процесса развития сердечной недостаточности. В стадии развернутой клинической картины ХСН преобладающим механизмом расстройства гемодинамики является систолическая дисфункция. На начальном этапе развития ХСН нарушения гемодинамики у многих больных обусловлены преимущественно диастолической дисфункцией. Распространенность ХСН с сохранной систолической функцией (ФВ ЛЖ > 50%) составляет в среднем 50% [4], а в Российской Федерации, по данным исследования ЭПОХА-О-ХСН, достигает почти 60% [5].

Компенсаторные механизмы, позволяющие предотвратить снижение сердечного выброса, активируются уже на самой ранней стадии развития нарушений функции сердца как насоса. Если при прогрессировании систолической и/или диастолической дисфункции уменьшение минутного объема кровообращения все же происходит, начинают действовать приспособительные механизмы, направленные на сохранение необходимого уровня перфузии жизненно важных органов и систем.

Снижение сократимости миокарда ЛЖ вначале вызывает увеличение его конечно-систолического объема, а затем – в связи с повышением преднагрузки – рост конечно-диастолического давления и тоногенную дилатацию полости ЛЖ. Увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ за счет механизма Франка–Старлинга позволяет предотвратить уменьшение его ударного объема. Однако приближение к пределу растяжимости мышечного волокна сопровождается снижением пристолической силы его систолического укорочения, а достижение этого предела приводит к падению мощности сокращения. В связи с этим по мере возрастания преднагрузки и усиления дилатации ЛЖ происходит истощение компенсаторных возможностей механизма Франка–Старлинга, способность миокарда развивать дополнительное напряжение падает, развивается миогенная дилатация полости ЛЖ и начинается прогрессирующее снижение его ударного объема. Возрастание конечно-диастолического давления в полости ЛЖ приводит к повышению давления в левом предсердии (ЛП), а затем к легочной гипертензии. Работа правого желудочка (ПЖ) против повышенного сопротивления становится причиной постепенной дилатации его полости и возрастания внутрижелудочкового давления. Вслед за повышением конечно-диастолического давления в ПЖ происходит повышение давления в правом предсердии (ПП) и развивается застой в большом круге кровообращения. Снижение сократимости ПЖ приводит к уменьшению объема крови, поступающего в малый круг кровообращения. С одной стороны, это сопровождается снижением давления в легочной артерии и уменьшением избыточной преднагрузки на ЛЖ, что позитивно влияет на его производительность. В то же время снижение давления наполнения ЛЖ до критического уровня становится дополнительной причиной уменьшения его ударного объема.

Нарушение процесса активного расслабления ЛЖ на начальном этапе компенсируется усилением сократительной функции ЛП. Дальнейшее увеличение жесткости камеры ЛЖ приводит к увеличению нагрузки на ЛП и его дилатации. Вслед за повышением давления в ЛП – так же, как и при снижении сократимости ЛЖ – увеличивается давление в системе легочных вен, а затем и в легочной артерии, развиваются дилатация, повышение внутрижелу-

дочкового давления, снижение сократимости и уменьшение ударного объема ПЖ. Следствием сокращения объема крови, нагнетаемой ПЖ в малый круг кровообращения, становится снижение давления в легочной артерии и ухудшение наполнения ригидного ЛЖ, что приводит к уменьшению его ударного объема.

Основным механизмом, позволяющим предотвратить уменьшение минутного объема кровообращения при снижении разовой производительности сердца, является увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Вместе с тем по мере укорочения диастолы эффективность тахикардии как механизма, препятствующего уменьшению минутного объема кровообращения, снижается, а при выраженном возрастании ЧСС тахикардия становится дополнительным фактором, способствующим уменьшению ударного объема крови. В адаптации организма к снижению сердечного выброса важную роль играет вазоконстрикция. Сужение периферических сосудов позволяет обеспечить уровень артериального давления, необходимый для перфузии жизненно важных органов. Централизация кровообращения сопровождается ухудшением кровоснабжения почек. Вследствие этого происходит задержка жидкости в организме, увеличиваются объем циркулирующей крови и венозный возврат. С одной стороны, эти изменения способствуют улучшению кровоснабжения жизненно важных органов. Вместе с тем увеличивается венозный возврат крови к сердцу сопровождается повышением давления в сосудах малого круга кровообращения и усилением диастолической нагрузки на ЛЖ. С истощением компенсаторных возможностей механизма Франка–Старлинга это приводит к дальнейшей дилатации ЛЖ, снижению сердечного выброса и развитию застойного синдрома. При преимущественном поражении ЛЖ в клинической картине ХСН на первый план выступают симптомы застоя в малом круге кровообращения. В случаях нарушения функции ПЖ преобладают явления застоя в большом круге кровообращения.

Основную роль в развитии компенсаторно-приспособительных реакций при формировании ХСН играет активация ряда нейрогуморальных систем. С другой стороны, по этой же причине происходит и переход адаптационных процессов в патологическую фазу.

Нейрогуморальные системы, участвующие в регуляции кровообращения, можно разделить на 2 группы. В 1-ю группу входят системы, обеспечивающие вазоконстрикцию, задержку жидкости в организме, пролиферацию кардиомиоцитов и гладкомышечных элементов сосудистой стенки. К ним относятся симпатико-адреналовая система (норадреналин и адреналин), ренин-ангиотензин-альдостероновая система (ангиотензин II, альдостерон), а также вазопрессин, эндотелин, фактор роста, цитокины, фактор некроза опухоли α , ингибитор тканевого активатора плазминогена. Ко 2-й группе относятся нейрогормоны, обладающие противоположными эффектами – вазодилаторным, антидиуретическим и антипролиферативным: оксид азота, натрийуретические пептиды, простагландины, калликреин-кининовая система (брадикинин), тканевой активатор плазминогена. В норме противодействующие нейрогуморальные системы находятся в состоянии равновесия. При развитии ХСН нейрогуморальные системы 1-й группы начинают преобладать над нейрогуморальными системами 2-й группы. Вначале дисбаланс нейрогормонов стимулирует адаптационные механизмы: развиваются компенсаторная дилатация и компенсаторная гипертрофия ЛЖ, происходит компенсаторное увеличение ЧСС, регионарный кровоток перераспределяется в сторону сердца и скелетной мускулатуры, задержка натрия и воды, возникающая вследствие почечной вазоконстрикции, способствует сохранению на необходимом уровне перфузии жизненно важных органов. Однако по мере усиления нейрогуморального дисбаланса, формирования хронической гиперактивации нейрогуморальных систем 1-й группы процессы дилатации сердца и

гипертрофии миокарда переходят в патологическую фазу, вазоконстрикция и задержка жидкости в организме становятся избыточными и дальнейшая нейрогуморальная стимуляция способствует прогрессированию ХСН.

Ведущую роль в активизации компенсаторно-приспособительных механизмов и последующем срыве адаптационных реакций играют тканевые нейрогормоны. Активация тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с ХСН прогрессивно нарастает и не нормализуется при устранении симптомов декомпенсации кровообращения. Эффекты нейрогормонов, образующихся в тканях, имеют продолжительный характер и проявляются морфологическими изменениями в органах. Усиление синтеза в кардиомиоцитах ангиотензина II и альдостерона, а также сопряженная с этим процессом активация провоспалительных цитокинов и проапоптогенных приводят к развитию гипертрофии миокарда. Наряду с увеличением мышечной массы усиливается и синтез коллагена. Причем тонкие коллагеновые нити, обеспечивающие связь отдельных кардиомиоцитов и их объединение в мышечные пучки, заменяются на грубые нити коллагена III типа. Эти изменения приводят к нарушению слаженной работы мышечных элементов и снижению эластичности сердечной мышцы. Кроме того, фиброз миокарда проявляется утолщением соединительнотканых футляров, окружающих кардиомиоциты и капилляры, что затрудняет диффузию кислорода, в то время как потребность в нем возрастает. В результате этого усиливается гипоксия и постепенно развивается дистрофия миокарда. Вследствие нейрогуморальной стимуляции, сочетающейся с ухудшением кровоснабжения миокарда (что особенно часто наблюдается у больных с ишемической болезнью сердца), часть кардиомиоцитов попадает в состояние гибернации (спячки). Клетки гибернированного миокарда активно не сокращаются, но в то же время сохраняют жизнеспособность. При улучшении кровоснабжения возможно полное или частичное восстановление их активной деятельности. Если же улучшения перфузии гибернированного миокарда не происходит, изменения в кардиомиоцитах приобретают необратимый характер. Кроме гипертрофии и гибернации миокарда, сменяющихся дистрофией сердечной мышцы, тканевые нейрогормоны стимулируют апоптоз – программируемую гибель клеток, что также ведет к формированию очагов миокардиофиброза. Вследствие этих процессов прогрессируют систолическая и диастолическая дисфункция миокарда, нарастает дилатация сердца, происходит сферизация полости ЛЖ и процесс ремоделирования сердца переходит в дезадаптационную фазу.

Снижение сердечного выброса и почечного кровотока сопровождается активацией циркулирующих нейрогуморальных систем. В кровотоке повышается содержание норадреналина, ангиотензина II, альдостерона, вазопрессина. Это приводит к развитию и последующему срыву адаптационных реакций на системном и организменном уровнях (вазоконстрикция, задержка натрия и воды, повышение осмолярности плазмы, увеличение объема циркулирующей крови), вовлечению в патологический процесс других органов и в итоге – к формированию развернутой клинической картины ХСН.

Таким образом, действие компенсаторно-приспособительных механизмов при ХСН является фазовым: адаптационные процессы по мере их усиления переходят в патологическую фазу, приобретая повреждающий характер. В основе этого перехода лежит трансформация кратковременной компенсаторной активации нейрогуморальных систем в фазу хронической гиперактивации. Активность тканевых нейрогуморальных систем повышается на доклиническом этапе развития ХСН и постепенно нарастает. Нейрогормоны, продуцируемые в избыточном количестве, оказывают прямое и опосредованное повреждающее воздействие на миокард, усиливая систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ, ускоряя про-

цесс ремоделирования сердца и тем самым способствуя прогрессированию ХСН.

Механизм действия, фармакокинетика и фармакодинамика торасемида

Задержка жидкости и развитие застоя в большом и малом кругах кровообращения при ХСН свидетельствуют об избыточном конечно-диастолическом давлении в желудочках. Уменьшение объема циркулирующей крови (а вследствие этого – оптимизация преднагрузки) сопровождается улучшением гемодинамики и уменьшением выраженности отечного синдрома, что в совокупности проявляется снижением ФК ХСН. Несмотря на то, что диуретики непосредственно воздействуют на одно из звеньев патогенеза ХСН, препараты этого класса расцениваются как средства преимущественно симптоматической терапии. В Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН диуретики отнесены к категории препаратов, доказавших способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН, но применяемых не у всех больных, а лишь в определенных клинических ситуациях [3]. Дегидратационная терапия при условии правильного выбора дозы и кратности применения диуретика рассматривается как важное направление улучшения качества жизни больных с ХСН.

С целью эффективного устранения застойных явлений у больных с ХСН применяются главным образом петлевые диуретики. Препараты этого класса блокируют реабсорбцию натрия в восходящей части петли Генле. Фламаном петлевых диуретиков до последнего времени считался фуросемид в связи с тем, что этот препарат обладает наиболее мощным мочегонным эффектом. Однако особенности механизма действия, фармакокинетические характеристики и результаты исследований клинической эффективности торасемида при ХСН заставляют пересмотреть эту точку зрения.

Фуросемид – диуретик быстрого действия. Биодоступность препарата, составляя в среднем 50%, варьирует в широких пределах в связи с тем, что абсорбция фуросемида не только имеет индивидуальные различия, но и нестабильна у одного и того же пациента, так как зависит от приема пищи и других факторов [6, 7]. При приеме внутрь начало диуретического эффекта отмечается в течение 1-го часа, максимум действия достигается через 1–2 ч после приема, а длительность диуретического эффекта составляет около 6 ч. При внутривенном введении начало и максимум диуретического эффекта наблюдаются соответственно через 5 и 30 мин после введения, а его длительность составляет около 2 ч. Период полувыведения фуросемида составляет 30–60 мин. После прекращения диуретического действия фуросемида скорость экскреции ионов натрия быстро снижается до значений меньше исходного уровня, что нивелирует салуретический эффект препарата и даже приводит к задержке натрия в организме, если пациент не находится на гипосолевой диете. В основе «рикошетной» задержки натрия после приема фуросемида лежит активация ряда натрийсберегающих механизмов, в том числе повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой системы, вследствие чего усиливается реабсорбция натрия в почечных канальцах. За счет «феномена рикошета» при приеме 1 раз в сутки фуросемид значимого влияния на суточную экскрецию натрия не оказывает. К нежелательным эффектам препарата относят электролитные нарушения (гипокалиемию, гипомagneмию), повышение уровней глюкозы и холестерина в крови [8–10]. В связи с тем что фуросемид обладает быстро развивающимся, сильным, но непродолжительным мочегонным действием, главными показаниями к его применению в кардиологии являются острая сердечная недостаточность и гипертонический криз, в генезе которого преобладают задержка натрия и увеличение объема циркулирующей крови.

Биодоступность торасемида стабильна и составляет 80–90%. При приеме внутрь торасемид практически пол-



ностью и быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация торасемида в плазме крови определяется через 1–2 ч, максимальный диуретический эффект – через 2–3 ч после приема внутрь. Длительность диуретического эффекта составляет более 12 ч после приема внутрь и около 6 ч после внутривенного введения. Торасемид подвергается метаболизму в печени, его метаболиты фармакологически неактивны или обладают слабой фармакологической активностью. Торасемид и его метаболиты выводятся из организма почками, период полувыведения составляет 3–4 ч [8–11]. При длительном применении в дозе 5–10 мг/сут торасемид не оказывает значимого влияния на уровень калия и магния в крови, показатели углеводного, липидного и пуринового обмена [9, 11, 12]. «Феномен рикошета» для торасемида нехарактерен, так как по сравнению с фуросемидом этот препарат обладает большей продолжительностью действия, а также способностью блокировать рецепторы альдостерона на мембранах клеток эпителия почечных канальцев и подавлять секрецию альдостерона в надпочечниках. Ослаблением эффекта альдостерона объясняют меньшую потерю калия на фоне применения торасемида по сравнению с терапией фуросемидом [11, 13, 14].

Наиболее значимым следствием антиальдостеронового действия торасемида является подавление интерстициального фиброза миокарда. В.Lopez и соавт. [15], проведя сопоставление результатов морфологического исследования ткани миокарда межжелудочковой перегородки, полученной с помощью биопсии у больных с клинически выраженной ХСН, которым назначалось лечение торасемидом и фуросемидом, обнаружили, что только на фоне приема торасемида происходят достоверное сокращение объемной фракции коллагена и уменьшение выраженности фиброза. Более позднее исследование этой же группы авторов позволило объяснить антифибротический эффект торасемида подавлением активности карбокситерминальной протеиназы проколлагена I типа – фермента, который катализирует альдостеронзависимую трансформацию проколлагена I типа в коллаген [16]. В экспериментальной работе P.Veeraveedu и соавт. [17] было показано, что торасемид подавляет экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного протеина I типа, коллагена III типа и альдостеронсинтазы в миокарде ЛЖ. Применение торасемида сопровождается уменьшением площади миокардиального фиброза, индуцируемого избытком альдостерона. У фуросемида антифибротических эффектов выявлено не было. Подтверждение антиальдостеронового и антифибротического действия торасемида было получено в исследовании Ф.Т.Агеева и соавт. [18]. В этой работе также сравнивались эффекты двух основных петлевых диурети-

ков у больных с ХСН с отечным синдромом. Через 6 мес терапии только в группе пациентов, получавших торасемид, происходило значимое снижение уровня альдостерона в плазме крови, и только в группе больных, которым назначался фуросемид, отмечалось достоверное повышение уровня маркера синтеза коллагена. Соотношение показателей, характеризующих интенсивность синтеза и распада коллагена у пациентов, получавших фуросемид, достоверно возрастало, а у больных, получавших торасемид, не изменялось. Следует отметить, что антифибротический эффект обнаружен только у обычной формы торасемида. Исследование TORAFIC, в котором сопоставлялись эффекты долгосрочного лечения больных с ХСН фуросемидом и торасемидом пролонгированного действия, не выявило тормозящего влияния этих препаратов на активность карбокситерминальной протеиназы проколлагена I типа и прогрессирование фиброза миокарда [19].

Влияние торасемида на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему не ограничивается ослаблением эффектов альдостерона. В исследовании A.Fortuno и соавт. [20] было показано, что торасемид способен ингибировать вазоконстрикторный эффект ангиотензина II. Ослабление чувствительности гладкомышечных клеток сосудистой стенки к эндогенным вазоконстрикторным факторам (в том числе и к норадреналину) под влиянием торасемида объясняют активацией натрий-кальциевого насоса, обеспечивающего выведение ионов кальция из клетки в обмен на вход ионов натрия, а также подавлением входа ионов кальция в клетку. Имеются доказательства и прямого влияния торасемида на симпатико-адреналовую систему. В частности, по данным K.Narada и соавт. [21], у пациентов с умеренно выраженной клинической симптоматикой ХСН, получавших терапию торасемидом в течение 3 мес, не отмечалось характерного для других диуретиков повышения содержания в плазме крови норадреналина и увеличения ЧСС, а уровень адреналина даже снижался. S.Kasama и соавт. [22] на основе анализа результатов сцинтиграфии миокарда больных с ХСН II–III ФК пришли к заключению, что терапия торасемидом в течение 6 мес приводит к уменьшению симпатической активности.

Таким образом, по основным фармакокинетическим характеристикам (биодоступность, время полувыведения, продолжительность действия) торасемид как препарат, предназначенный для поддерживающей диуретической терапии, превосходит фуросемид. Торасемид обладает более выраженным сосудорасширяющим действием и лучшим профилем безопасности. Применение торасемида не вызывает гипокалиемии и повышения активности симпатико-адреналовой системы, а следовательно, по сравнению с другими вариантами диуретической терапии, сопряжено с меньшим риском аритмий. Но главным преимуществом торасемида перед другими диуретиками, принципиально важным для длительной терапии ХСН, являются отсутствие реактивной гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и наличие антиальдостеронового действия, благодаря которому препарат обладает способностью препятствовать развитию и уменьшает выраженность фиброза миокарда.

Клиническая эффективность торасемида при ХСН

Торасемид был создан в 1988 г. Более чем за 25 лет клинического применения этого препарата было выполнено немало исследований его эффективности в терапии ХСН. В большинстве работ торасемид сравнивался с фуросемидом.

Первым крупным рандомизированным исследованием, в котором сравнивалось влияние этих препаратов на исход и качество жизни больных с ХСН II–III ФК, было исследование PEACH (Pharmacoeconomic Assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with Congestive Heartfailure) [23]. За 6 мес лечения значимых различий по влиянию на смертность, частоту госпитализаций и клини-

ческие проявления ХСН у пациентов, получавших тора- семид и фуросемид, обнаружено не было. В то же время тора- семид оказывал более благоприятное влияние на качество жизни больных. Фармакоэкономический анализ полученных данных показал, что стоимость лечения тора- семидом превосходила стоимость лечения фуросемидом, однако разница в цене препаратов нивелировалась большей стои- мостью медицинской помощи больным, получавшим фу- росемид, на амбулаторном и стационарном этапах.

В открытом рандомизированном исследовании M.Mur- гау и соавт. [24] было показано, что у больных с ХСН, кото- рые получали тора- семид, по сравнению с больными, ле- ченными фуросемидом, частота госпитализаций по по- воду прогрессирования сердечной недостаточности в течение 12 мес наблюдения была вдвое меньше (17 и 39% соответственно, $p < 0,01$). Достоверно меньше была и об- щая продолжительность стационарного лечения боль- ных: 106 сут в группе тора- семид и 296 сут в группе фу- росемид ($p = 0,02$), а также частота госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми событиями (44 и 59%, $p = 0,03$).

Клиническая и экономическая выгода применения тора- семид была подтверждена A.Spannheimer и соавт. [25], кото- рые провели ретроспективный анализ результатов 12-ме- сячного лечения больных с ХСН в Швейцарии и Германии. В группе пациентов, получавших тора- семид, по сравнению с больными, которым назначался фуросемид, были меньше частота госпитализаций, длительность пребывания в ста- ционаре и общая стоимость лечения. Позднее K.Muller и со- авт. [26], проведя проспективное рандомизированное ис- следование больных с ХСН, не обнаружили достоверной разницы по частоте госпитализаций в связи с прогресси- ванием сердечной недостаточности у пациентов, в течение 9 мес получавших тора- семид или фуросемид. Однако ле- чение тора- семидом сопровождалось более выраженным сни- жением ФК ХСН и улучшением качества жизни больных.

M.Yamato и соавт. [27] в сравнительно небольшом от- крытом рандомизированном исследовании сопоставили результаты 6-месячного лечения больных с ХСН II–III ФК тора- семидом и фуросемидом. В исследовании включались пациенты, у которых лечение ингибиторами ангио- тензинпревращающего фермента и фуросемидом в низ- кой дозе было недостаточно эффективным. Больным ос- новной группы фуросемид заменили на тора- семид в дозе 4–8 мг/сут, больные группы сравнения продолжили при- нимать фуросемид в дозе 20–40 мг/сут. Лечение тора- семидом привело к достоверному снижению концен- трации натрийуретического гормона в плазме крови, умень- шению конечно-диастолического размера, индекса мас- сы миокарда и показателей диастолического наполнения ЛЖ. В группе сравнения изменений параметров, характе- ризирующих функцию ЛЖ, не произошло.

В 2002 г. было завершено крупное рандомизированное исследование TORIC (Torasemide In Congestive Heart Failure) [28], результаты которого, главным образом, и опреде- лили место тора- семид в современных рекомендациях по лечению ХСН. В это исследование были включены 1377 пациентов с ХСН II–III ФК. Сопоставлялись результа- ты лечения больных тора- семидом (10 мг/сут), фуросемидом (40 мг/сут) и другими диуретиками. Продолжитель- ность исследования составила 12 мес. К окончанию пе- риода наблюдения в группе больных, получавших тора- семид, по сравнению с больными, которых лечили фуросе- мидом и другими диуретиками, произошло достоверное снижение общей (на 51,5%, $p < 0,015$), сердечно-сосуди- стой (на 59,7%, $p < 0,006$) и внезапной смертности (на 65,8%, $p < 0,048$). Доля пациентов, у которых произош- ло значительное улучшение переносимости физической нагрузки и, соответственно, отмечалось снижение ФК ХСН, на фоне терапии тора- семидом увеличилась больше, чем в группе больных, получавших фуросемид и другие диуретики. Гипокалиемия у пациентов, получавших тора- семид, отмечалась достоверно реже, чем при применении фуросемид (12,9 и 17,9% соответственно, $p = 0,013$).

В российское рандомизированное многоцентровое ис- следование ДУЭЛЬ-ХСН – Диуретическая терапия Эффек- тивными дозами пероральных диуретиков тора- семид (диувера) и фуросемид в лечении больных с обострени- ем Хронической Сердечной Недостаточности) были включены 470 пациентов с декомпенсированной ХСН II–IV ФК. Длительность наблюдения за больными состав- ляла 14 сут. Применение тора- семид позволило достичь компенсации на 5 дней раньше, чем применение фуросе- мид. Прирост дистанции 6-минутной ходьбы у пациен- тов, получавших тора- семид, был достоверно больше, чем у больных, которых лечили фуросемидом (160 и 133 м со- ответственно, $p < 0,01$). Несмотря на краткость примене- ния тора- семид оказал достоверное влияние на показатели трансмитрального диастолического потока, т.е. диастоли- ческую функцию ЛЖ. Терапия тора- семидом сопровождалась меньшей потерей калия и почти 10-кратным умень- шением частоты нежелательных явлений по сравнению с терапией фуросемидом (0,3 и 4,2% соответственно) [29].

В открытом рандомизированном исследовании Ф.Т.Аге- ева и соавт. [18] изучались эффекты тора- семид и фуросе- мид у пациентов с компенсированной ХСН II–III ФК. Продолжительность терапии составляла 6 мес. К оконча- нию периода наблюдения в обеих группах больных от- мечалось достоверное и выраженное в одинаковой степе- ни снижение ФК ХСН. Улучшение качества жизни и повы- шение толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы также отмечались у больных обеих групп, но в большей степени – на фоне приема то- расемид. Только терапия тора- семидом сопровождалась достоверным возрастанием ФВ ЛЖ, снижением уровня N-концевого предшественника натрийуретического гор- мона и улучшением диастолической функции ЛЖ. На фо- не приема тора- семидом происходило значительное сниже- ние уровня альдостерона (на 22,6%, $p < 0,001$), чего не на- блюдалось у пациентов, получавших фуросемид. И только терапия фуросемидом ассоциировалась с достоверным повышением уровня маркера синтеза коллагена (на 17,8%, $p < 0,001$). Показатель распада коллагена у больных сравни- ваемых групп не различался. Соотношение показателей синтеза и распада коллагена на фоне терапии тора- семидом не изменялось, а у больных, получавших фуросемид, возрастало на 26,4% ($p < 0,05$), т.е. баланс коллагена значи- мо смещался в сторону его образования.

Преимущества тора- семидом перед фуросемидом в соста- ве комбинированной терапии пациентов с ХСН II–III ФК были подтверждены результатами казахстанского рандо- мизированного многоцентрового исследования ПОЭТ. Лечение тора- семидом в течение 1 мес сопровождалось более выраженным уменьшением отечного синдрома, улучшением качества жизни, повышением толерантно- сти к физической нагрузке и возрастанием показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ [30].

Результаты исследований, посвященных оценке клини- ческой эффективности тора- семид в лечении больных с ХСН, позволяют заключить, что тора- семид – единствен- ный диуретик с доказанным влиянием на прогноз при данном заболевании. Помимо снижения общей, сердеч- но-сосудистой и внезапной смертности, тора- семид силь- нее, чем фуросемид, способствует снижению частоты и продолжительности госпитализаций в связи с прогресси- ванием ХСН, а также уменьшению выраженности клини- ческой симптоматики сердечной недостаточности, повышению переносимости физической нагрузки и улучшению качества жизни больных. В сравнении с тера- пией фуросемидом, применение тора- семид сопряжено с меньшим риском развития побочных эффектов. Важ- ной особенностью тора- семид является его способность улучшать диастолическую функцию ЛЖ за счет торможе- ния процесса синтеза коллагена, что обеспечивает пред- отвращение прогрессирования и регресс фиброза мио- карда. Известно, что выраженность фиброза миокарда коррелирует с частотой развития жизнеугрожающих же-

лудочковых аритмий [30]. В связи с этим не исключено, что антифибротическое действие торасемида, а также его способность не вызывать повышения активности симпатико-адреналовой системы и не оказывать существенно-го влияния на уровень калия в совокупности представляют собой то отличие данного препарата от других диуретиков, которое и обуславливает его позитивное влияние на прогноз больных с ХСН.

Когда начинать применение торасемида в лечении больных с ХСН?

Как известно, дегидратационная терапия при ХСН имеет 2 фазы – активную и поддерживающую. В активной, относительно кратковременной фазе, когда количество выделенной мочи должно превышать количество принятой жидкости на 1–2 л в сутки, чаще всего применяется фуросемид. В поддерживающей фазе применение фуросемида, а также буметанида, этакриновой кислоты и гидрохлоротиазида по меньшей мере неудобно для пациента, так как все эти препараты отличаются быстро развивающимся, но кратковременным мочегонным действием, и для поддержания эволюционного состояния их следует принимать 2 раза в сутки. С учетом особенностей фармакокинетики оптимальным диуретиком для длительного ежедневного применения у больных с ХСН является торасемид. Дополнительным основанием для выбора торасемида как средства диуретической терапии больных с ХСН в амбулаторных условиях является его безопасность, т.е. менее выраженное, чем у других диуретиков, влияние на уровень калия, углеводный, липидный и пуриновый обмен. Следует отметить, что в последней редакции Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН торасемид рассматривается не только как препарат выбора в фазе поддерживающей терапии, но и как предпочтительный диуретик при декомпенсации ХСН [3].

Рекомендуемый алгоритм назначения диуретиков больным с ХСН предусматривает начало терапии не ранее, чем у пациента появляются признаки задержки жидкости. Исключением является торасемид, который в малых дозах (2,5–5 мг/сут) может быть назначен пациенту с ХСН II ФК без клинических признаков застоя [3]. Особое положение торасемида обусловлено тем, что этот препарат обеспечивает снижение давления наполнения ЛЖ как за счет быстрого уменьшения преднагрузки в связи с диуретическим действием, так и за счет снижения жесткости стенки ЛЖ, т.е. улучшения механических свойств миокарда.

При каких условиях торасемид может назначаться пациентам с ХСН без клинических симптомов застоя, т.е. до появления мелкопузырчатых хрипов в легких, отеков нижних конечностей и гепатомегалии? Очевидно, в тех случаях, когда у пациента имеются проявления легочной гипертензии (акцент II тона на легочной артерии, повышение частоты дыхательных движений – ЧДД > 20 в минуту в положении стоя, рентгенологические признаки застоя в малом круге кровообращения), а диагноз ХСН подтвержден результатами эхокардиографии и тестом на натрийуретический гормон или N-концевой предшественник натрийуретического гормона. Эхокардиографическим критерием сердечной недостаточности вследствие систолической дисфункции считается снижение ФВ ЛЖ, рассчитанной по методу Симпсона. Диагностика диастолической дисфункции обычно осуществляется по результатам импульсно-волнового доплеровского исследования трансмитрального кровотока, особенности которого характеризуют процесс наполнения ЛЖ. По соотношению скоростей раннего (пассивного) и позднего (в систолу предсердий) наполнения ЛЖ (Е/А) выделяют 3 типа трансмитрального диастолического спектра. Применение торасемида, по-видимому, преждевременно при 1-м типе нарушения диастолической функции (замедленные релаксации), так как на данном этапе еще не про-

исходит повышения давления наполнения ЛЖ, но при 2-м (псевдонормальном) и тем более 3-м (рестриктивном) типах наполнения ЛЖ включение этого препарата в состав терапии ХСН является обоснованным. Показатель E/A характеризуется значительной изменчивостью, зависит от гемодинамической нагрузки на ЛЖ и других факторов. Более точно величину давления наполнения ЛЖ отражает отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (E/e'), которая зависит от эластичности миокарда и определяется с помощью тканевого доплеровского исследования [32]. Повышение этого показателя (E/e' > 15) рассматривается как признак высокого давления наполнения ЛЖ и, следовательно, может служить ориентиром при определении показаний к назначению торасемида больным с ХСН без клинических симптомов застоя. Снижение соотношения E/e', а также восстановление 1-го типа нарушения наполнения ЛЖ могут расцениваться как инструментальные критерии эффективности лечения.

В современных руководствах по лечению ХСН торасемид указывается в ряду диуретиков. С одной стороны, это обосновано тем, что лечебный эффект данного препарата обусловлен главным образом его мочегонным действием. С другой – торасемид может рассматриваться и как нейрогуморальный модулятор, что принципиально отличает его от других диуретиков, вызывающих реактивную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой системы. Наличие у торасемида антиальдостеронового и связанного с ним антифибротического эффекта позволяет отнести этот препарат к средствам патогенетической терапии ХСН, а способность улучшать механические свойства миокарда делает возможным его применение в составе фармакотерапии ХСН у больных с повышенным давлением наполнения ЛЖ без признаков отеочного синдрома. Однако для закрепления особого статуса торасемида и уточнения показаний к его применению при ХСН требуется проведение дополнительных тщательно спланированных рандомизированных клинических исследований.

Литература/References

- McMurray JJ, 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 J Heart Fail* 2012; 14 (8): 803–69.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guidelines for the Management of Heart Failure. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, Heart Rhythm Society and International Society for Heart and Lung Transplantation. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (16): e147–239.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14 (7): 379–472. / Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. Nationalnye rekomendatsii OSSH, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi serdchnoi nedostatochnosti (chetvertiy peresmotr). *Serdchnaia nedostatochnost'*. 2013; 14 (7): 379–472. [in Russian]
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251–9.
- Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХа-О-ХСН. Сердечная недостаточность. 2006; 7 (4): 164–71. / Mareev V.Iu., Danielyan M.O., Belenkov Yu.N. Sravnitel'naya kharakteristika bolnykh s KhSN v zavisimosti ot velichiny FV po rezul'tatam Rossiiskogo mnogotsentrovogo issledovaniia EPOKhA-O-KhSN. *Serdchnaia nedostatochnost'*. 2006; 7 (4): 164–71. [in Russian]
- Mc Crindle II, Wa TC, Barron W et al. Effects of food on the absorption of furosemide and bumetanide in man. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 743–6.
- Murray MD, Haag KM, Blak PK et al. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 98–106.
- Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 601–9.
- Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339 (6): 387–95.
- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд. М., 2005. / Metelitsa V.I. Spravochnik po klinicheskoi farmakologii serdchno-sosudistykh lekarstvennykh sredstv. 3-e izd. M., 2005. [in Russian]
- Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs Today* 1994; 8: 1–28.
- Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Новикова И.М. и др. Применение петлевого диуретика торасемида в комбинированном лечении гипертонической болезни у женщин в период постменопаузы. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (10): 54–9. / Tkacheva O.N., Sharashkina N.V., Novikova I.M. et al. Primenenie petlevogo diuretika torasemida v kombinirovannom lecheniiu hipertnicheskoi bolezni u zhenshchin v period postmenopauzy. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (10): 54–9. [in Russian]
- Uchida T, Yananaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosterone effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991; 205: 145–50.
- Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W et al. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci* 1998; 63: 97–105.
- Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (11): 2028–35.
- Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (9): 859–67.
- Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M et al. Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure. *Biochem Pharmacol* 2007; 23: 143–8.
- Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Пиляревский С.Р. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (2): 55–62. / Ageev F.T., Zhubrina E.S., Pilyarevskii S.R. et al. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeniia torasemida u bolnykh s kompensirovannoi serdchnoi nedostatochnosti. Vliianie na markery fibroza miokarda. *Serdchnaia nedostatochnost'*. 2013; 14 (2): 55–62. [in Russian]
- The TORAFIC Investigators Group. Effects of Prolonged-Release Torasemide Versus Furosemide on Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized, Blinded-End Point, Active-Controlled Study. *Clin Ther* 2011; 33 (9): 1204–13.
- Fortuno A, Muniz P, Ravassa S. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 34: 138–43.
- Harada K, Izawa H, Nishizawa T et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53 (6): 468–73.
- Kasama S, Toyama T, Hatori T et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92: 1434–40.
- Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JP. A pharmaco-economic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. *Clin Ther* 1999; 21 (5): 854–6.
- Murray M, Deer M, Ferguson J et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111 (7): 513–20.
- Spannheimer A, Muller K, Falkenstein P et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide end torasemide? *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002; 91 (37): 1467–75.
- Muller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality life. *J Heart Fail* 2003; 5 (6): 793–801.
- Yamato M, Sasaki T, Honda M et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circulat J* 2003; 67 (5): 384–90.
- Cosin J, Diez J, TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (4): 507–13.
- Мареев В.Ю., Выгодина В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). Сердечная недостаточность. 2011; 12 (3): 3–10. / Mareev V.Iu., Vygodina V.A., Belenkov Yu.N. Diureticheskaiia terapiia Effektivnymi dozami peroral'nykh diuretikov torasemida (diuvera) i furosemida v lechenii bolnykh s obostreniem Khronicheskoi Serdchnoi Nedostatochnosti (DU-EL'-KhSN). *Serdchnaia nedostatochnost'*. 2011; 12 (3): 3–10. [in Russian]
- Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Исабекова А.Х. Клиническая эффективность петлевого диуретика торасемида в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Результаты казахстанского многоцентрового исследования «ПОЭТ». Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (5): 495–9. / Berkinbaev S.F., Dzhunusbekova G.A., Isabekova A.Kh. Klinicheskaiia effektivnost' petlevogo diuretika torasemida v lechenii bolnykh khronicheskoi serdchnoi nedostatochnosti'u. Rezul'taty kazakhstanskogo mnogotsentrovogo issledovaniia «POET». *Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii*. 2014; 10 (5): 495–9. [in Russian]
- O'Hanlon R, Grasso M, Roughton M et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (11): 867–74.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocard* 2009; 10 (2): 165–93.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Перепеч Никита Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (СПбМАПО). E-mail: nikita_pererech@mail.ru

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева»
115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел. +7 (495) 644-22-34 | Факс +7 (495) 644-22-35 | www.teva.ru
DIUV-RU-00012-DOK-24082017