

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Альфред Сислеи (1897)

Том №9 №1
2012

В номере

Возможности сартанов в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии

Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии

Роль гиперактивности симпатической нервной системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Антигипертензивные препараты в коррекции гиперинсулинемии у пациентов с артериальной гипертензией без нарушений углеводного обмена

Идиопатическая легочная гипертензия

Артериальная гипертензия и бронхообструктивная патология

Системные Гипертензии
Том №9, №1, 2012
System Hypertension
Том №9, №1, 2012

Главный редактор журнала

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

Зам. главного редактора

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

Научный редактор

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

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

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

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

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены
с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.
Информация на сайте www.hmpir.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. 2012 г.



**объединённая
редакция**

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hmpir.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (старший научный редактор),
М.Б. Капелович, Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIA MEDICA

«Медиа Медика»

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7(495) 926-2983
E-mail: media@con-med.ru
Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

В.С. Егорова, Т.А. Романовская,
С.Ю. Шульгина

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)
E-mail: subscribe@con-med.ru

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Вероника Игоревна Скворцова – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН (Москва) / Prof. Veronika I. Skvortsova, MD, PhD,
Associated Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

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

Светлана Анатольевна Шальнова – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Svetlana A. Shalnova, MD, PhD (Moscow)

Марина Владимировна Шестакова (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН (Москва) / Prof. Marina V. Shestakova, MD, PhD,
Associated Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Джузеппе Манчиа Giuseppe Mancina (Professor of Medicine,
Head of the Division of Internal Medicine of the University
of Milan-Bicocca at the S. Gerardo Hospital, Milan, Italy).

Салим Юсуф Salim Yusuf (Professor of Medicine, Director,
Population Health Research Institute, Hamilton, Canada)

Редакционный совет

К.А. Зыков (Москва)

Р.С. Карпов (Томск)

О.А. Кисляк (Москва)

М.В. Леонова (Москва)

А.Ю. Литвин (Москва)

Т.В. Мартынюк (Москва)

В.А. Невзорова (Владивосток)

Ю.П. Никитин (Новосибирск)

М.Ю. Огарков (Кемерово)

Е.В. Ощепкова (Москва),

Н.Б. Перепеч (Санкт-Петербург)

Т.А. Петричко (Хабаровск)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

А.Н. Рогоза (Москва)

Г.И. Симонова (Новосибирск)

Ю.М. Сиренко (Киев)

В.В. Скибицкий (Краснодар)

С.Н. Терещенко (Москва)

А.В. Туев (Пермь)

Т.В. Тюрина (Ленинградская область)

И.И. Чукаева (Москва)

С.С. Якушин (Рязань)

Содержание

КАРДИОЛОГИЯ

Достижение целевых уровней артериального давления на фоне приема фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией 2–3-й степени. И.Е.Чазова, А.Ю.Литвин, А.В.Аксенова, Е.М.Елфимова, П.В.Галицин 5

Возможности сартанов в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. С.В.Недогода 11

Применение фиксированной комбинации лизиноприла с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией
И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова, С.В.Недогода, Ю.М.Лопатин, Н.Б.Переpeč, В.В.Цома 14

Роль гиперактивности симпатической нервной системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможности фармакологической коррекции. Г.Б.Дорофеева, В.И.Дорофеев, Ю.В.Трофимова 18

Оптимизация лечения ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии при применении зофеноприла
А.Г.Евдокимова, В.В.Евдокимов, А.В.Сметанин, Н.В.Леоненко, Н.В.Чуркина 24

Основы оптимального выбора среди взаимозаменяемых лекарственных средств при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Т.К.Чернявская 29

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Сравнительная эффективность периндоприла А и телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением
С.В.Недогода, А.А.Ледяева, Е.В.Чумачок, В.В.Цома, Г.Г.Машина, А.С.Саласюк, И.Н.Барыкина 33

Особенности патогенеза артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом
Е.И.Красильникова, Е.И.Баранова, Я.В.Благосклонная 40

Сравнительная эффективность антигипертензивных препаратов в коррекции гиперинсулинемии у пациентов с артериальной гипертензией без нарушений углеводного обмена. А.А.Канюкова, О.Г.Смоленская 46

КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Ингаляционный оксид азота у пациентов с идиопатической легочной гипертензией: результаты пилотного исследования
И.Д.Коносова, Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова 51

Артериальная гипертензия и бронхообструктивная патология – особенности клинической картины
Л.Г.Ратова, К.А.Зыков, Ю.А.Долгушева, О.Ю.Агапова, Б.М.Назаров, И.Е.Чазова 54

НОВОСТИ

Обзор мероприятия. VIII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия: от А.Л.Мясникова до наших дней» 59

Contents

CARDIOLOGY

Achieving target levels of blood pressure in patients receiving fixed combination of perindopril and indapamide 10 mg 2,5 mg in patients with uncontrolled hypertension 2–3 degree. I.E.Chazova, A.U.Litvin, A.V.Aksenova, E.M.Elifimova, P.V.Galitsin 5

Capacities of sartans to correct cognitive impairments in essential hypertension. S.V.Nedogoda 11

The fixed combination of Lisinopril and Amlodipin at patients with arterial hypertension.
I.E.Chazova, L.G.Ratova, S.V.Nedogoda, J.M.Lopatin, N.B.Perepech, V.V.Tsoma 14

The role of sympathetic nervous system hyperactivity in the development of cardiovascular diseases and the possibilities of pharmacological correction. G.B.Dorofeyeva, V.I.Dorofeyev, Yu.V.Trofimova 18

Optimization of zofenopril treatment for coronary heart disease and arterial hypertension
A.G.Evdokimova, V.V.Evdokimov, A.V.Smetanin, N.V.Leonenko, N.V.Churkina 24

Principles of optimal choice among interchangeable drugs in the treatment of cardiovascular diseases. T.K.Chernyavskaya 29

METABOLIC DISTURBANCES

The efficacy of perindopril A versus telmisartan in obese hypertensive patients
S.V.Nedogoda, A.A.Ledyeva, E.V.Chumachok, V.V.Tsoma, G.G.Mazina, A.S.Salasyuk, I.N.Barykina 33

The pathogenesis of essential hypertension in patients with metabolic syndrome. E.I.Krasilnikova, E.I.Baranova, Ya.V.Blagosklonnaya 40

Comparative effect antihypertensive drugs for correction of hyperinsulinemia in patients with arterial hypertension and normal glycemia. A.A.Kanyukova, O.G.Smolenskaya 46

CARDIOPULMONOLOGY

Inhaled nitric oxide in patients with idiopathic pulmonary hypertension: results of the pilot study.
I.D.Konosova, T.V.Martynyuk, I.E.Chazova 51

Arterial hypertension and obstructive lung disease – features of clinical picture
L.G.Ratova, K.A.Zykov, Yu.A.Dolgusheva, O.Yu.Agapova, B.M.Nazarov, I.E.Chazova 54

NEWS

Event Review. Eighth All-Russian Congress on Arterial Hypertension: from A.L.Myasnikov to Our Days 59

Достижение целевых уровней артериального давления на фоне приема фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией 2–3-й степени

И.Е.Чазова, А.Ю.Литвин, А.В.Аксенова, Е.М.Елфимова, П.В.Галицин
ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме

Цель. Целью настоящего исследования было изучение эффективности, безопасности и переносимости терапии Нолипрелом А Би-форте (периндоприл 10 мг и индапамид 2,5 мг) при однократном приеме в утренние часы у пациентов с недостаточным контролем артериального давления (АД) на фоне другой предшествующей антигипертензивной терапии. Уровень АД оценивали по данным клинического измерения (АДкл) (исходно на фоне предшествующей многокомпонентной терапии, на чистом фоне, через 2 и 12 нед после назначения Нолипрела А Би-форте), по данным суточного мониторирования АД (СМАД) (исходно и в конце исследования), по данным самоконтроля АД (СКАД) в утренние и вечерние часы. Отмечено выраженное снижение АДкл: на $25,2 \pm 12,6/10,1 \pm 13,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) между визитами 1 и 3 и $19,7 \pm 12,0/7,7 \pm 13,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) между значениями исходно и на визите 3. Достижение целевых уровней отмечено уже к визиту 2 у 22 (91,7%) из 24 пациентов. По данным СМАД отмечена достоверная положительная динамика при сравнении всех показателей. Результаты СКАД позволяют судить о быстром развитии устойчивого гипотензивного эффекта. Отмечены хорошая переносимость и безопасность препарата. Терапия Нолипрелом А Би-форте может быть выбрана для пациентов с недостаточным контролем АД на фоне другой антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: Нолипрел А Би-форте, артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, артериальное давление.

Achieving target levels of blood pressure in patients receiving fixed combination of perindopril and indapamide 10 mg 2,5 mg in patients with uncontrolled hypertension 2–3 degree.

I.E.Chazova, A.U.Litvin, A.V.Aksenova, E.M.Elftimova, P.V.Galitsin

Summary

The purpose of this study was to investigate the efficacy, safety and tolerability of therapy of Noliprel A Bi-forte (perindopril 10 mg and indapamide 2,5 mg) once daily in the morning hours in patients with inadequate control of blood pressure compared to other previous antihypertensive therapy. Blood pressure (BP) was controlled according to clinical measurements (BP) (baseline on previous multi-component therapy, on «wash out» period, after 2 and 12 weeks of treatment of Noliprel A Bi-forte), according to the 24 hour monitoring (ABPM) (baseline and at the end of the study), according to self-control measurements in the morning and evening hours. Office BP was decreased on $25,2 \pm 12,6/10,1 \pm 13,3$ mm Hg ($p < 0,001$) between 1 and 3 visits and on $19,7 \pm 12,0/7,7 \pm 13,0$ mm Hg ($p < 0,05$) between values at baseline and at 3 visits. 91,7% of patients achieved the target levels of BP on the 2-nd visit. According to ABPM improvement was marked in the comparison of all indicators. According to self-control the results given evidence of rate of development of sustainable hypotensive effect. The research was demonstrated good tolerability and safety. Noliprel A Bi-forte can be chosen for patients with inadequate control of blood pressure previous antihypertensive therapy.

Key words: Noliprel A Bi-forte, arterial hypertension, combination antihypertensive therapy, blood pressure.

Сведения об авторах

Чазова Ирина Евгеньевна – проф., чл.-кор. РАМН, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Аксенова Анна Владимировна – лаб.-исследователь отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Елфимова Евгения Михайловна – аспирант отдела системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Галицин Павел Васильевич – науч. сотр. отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

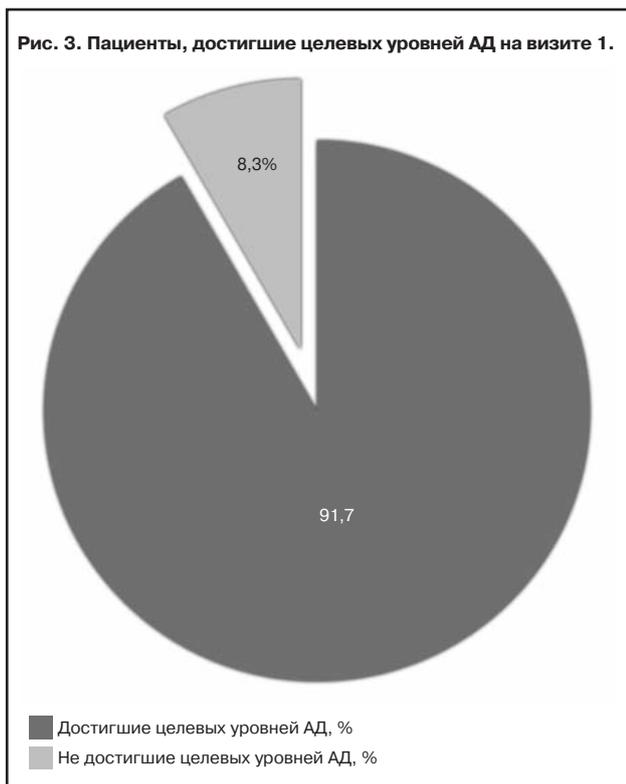
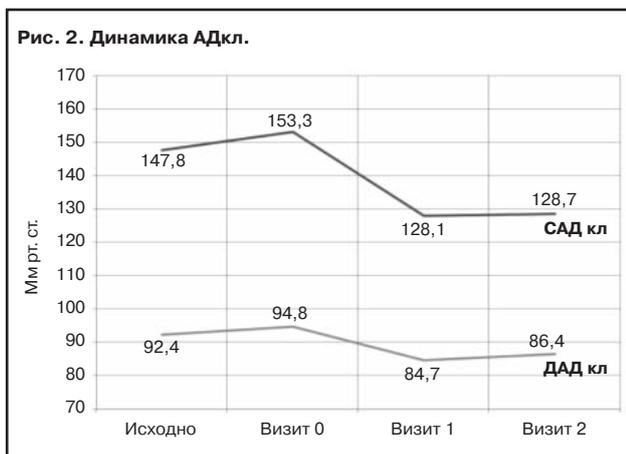
Несмотря на усилия врачей, направленные на улучшение контроля уровня артериального давления (АД), процент пациентов, которым удается достичь целевых уровней АД, остается достаточно низким [1]. Контролируемая артериальная гипертензия (АГ) позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов и значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Учитывая, что пациенты зачастую вынуждены принимать два антигипертензивных препарата (АГП) и более, российские эксперты, также как и эксперты Европейского общества по лечению АГ (ESH), делают акцент на прием комбинированных препаратов. Более быстрое достижение целевых уровней АД, уменьшение кратности визитов пациентов к врачу, повышение приверженности лечению и в конечном итоге снижение риска поражения органов-мишеней обуславливают обоснованность на-

значения препаратов в стандартных «полновесных» дозировках [2].

Одной из наиболее часто используемых врачами рациональных комбинаций является сочетанное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика [3]. Показания к назначению этой комбинации – АГ высокого и очень высокого риска, сочетание АГ и хронической сердечной недостаточности, диабетической и недиабетической нефропатии, микроальбуминурии, гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), сахарного диабета (СД), метаболического синдрома, пожилого возраста, а также изолированная систолическая АГ [4–9], т.е. практически весь спектр возможных сочетаний АГ с другими коморбидными состояниями, наличие поражений органов-мишеней и осложнений.

Механизмом действия комбинации ИАПФ+диуретик является воздействие на натрийобъем и ренин-ангиотен-



зин-альдостероновую систему [10]. Основная функция последней состоит в поддержании постоянства объема циркулирующей крови. Выделяемый юкстагломерулярным аппаратом почек в кровь ренин воздействует на ангиотензиноген (белок плазмы, относящийся к группе α₂-глобулинов, синтезируемый и секретируемый печенью). В почках ренин отщепляет от него декапептид – ангиотензин I (АТ I). Последний служит субстратом для ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который путем отщепления двух аминокислот образует октапептид – АТ II, имеющий несколько эффектов, направленных на коррекцию объема экстрацеллюлярной жидкости: увеличение синтеза и секреции альдостерона в надпочечниках, вазоконстрикция сосудов и т.д.

Действие альдостерона направлено на восстановление объема экстрацеллюлярной жидкости путем увеличения реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек.

Наряду со снижением уровня АД на фоне использования препаратов группы ИАПФ, важным представляется уменьшение риска возникновения ассоциированных с АГ осложнений. На фоне терапии отмечаются регресс гипертрофии ЛЖ, нефропротективное действие, восстановление нарушенной геометрии мелких артериол.

Назначение индапамида в высоких дозах вызывает натрийурез и диурез, в связи с чем этот препарат обычно относят к классу диуретиков. Однако при этом индапамид действует и как артериальный вазодилататор.

Комбинация периндоприла и индапамида была зарегистрирована в 1987 г. Постепенно завоевывая все новые показания к назначению, фиксированные комбинации уже в 2007 г. были рекомендованы ESH и Европейским обществом кардиологов в качестве стартовой терапии при наличии дополнительных факторов риска, СД, других сердечно-сосудистых заболеваний или заболеваний почек. Подобный подход к назначению препаратов был сформирован под действием результатов исследования ADVANCE (11 140 пациентов), доказавшего, что прием периндоприла и индапамида снижает общую смертность на 14%, а риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – на 18% у больных СД и АГ [11]. В исследовании PROGRESS (6105 пациентов) показано уменьшение риска развития повторного инсульта у пациентов с АГ и без нее, принимавших комбинацию периндоприла и индапамида, на 43% [12].

В ряде исследований продемонстрированы выраженные органопротективные свойства данной комбинации, особенно у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, снижение альбуминурии у больных СД (PREMIER) [13], уменьшение гипертрофии ЛЖ (PICXEL) [8], благоприятное влияние на крупные сосуды (жесткость аорты), снижение центрального и пульсового давления (REASON) [14]. При увеличении доз препаратов до 8 мг периндоприла и 2,5 мг индапамида отмечено дозозависимое усиление органопротективных свойств препаратов.

При назначении высоких доз периндоприла и индапамида было продемонстрировано выраженное снижение уровня АД: систолического АД (САД) – на 38 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) – на 16 мм рт. ст. (SKIF-2); САД – на 27,7; ДАД – на 9,7 мм рт. ст. (PICXEL); САД/ДАД – на 29,7/15,0 мм рт. ст. (FALCO-Forte) [15].

Поскольку применение ИАПФ традиционно ассоциируется с увеличением риска гиперкалиемии, а назначение диуретика – гипокалиемии, изменение уровня калия изучалось и в зависимости от комбинации различных доз препаратов. При использовании периндоприла 8 мг и индапамида 2,5 мг в исследованиях PICXEL и PREMIER уровень калия снизился на 0,08±0,52 и 0,16±0,44 ммоль/л соответственно.

Таким образом, высокая эффективность препаратов в снижении риска смертности, развития сердечно-сосудистых осложнений, хорошая переносимость в сочетании с высокой антигипертензивной эффективностью позво-

ляет при назначении антигипертензивной терапии (АГТ) делать выбор в пользу именно этой комбинации. В данный момент эта комбинация наиболее изучена, а с точки зрения доказательной медицины эффективна и безопасна.

Материалы и методы

В исследовании БИФОРТЕ приняли участие 24 пациента с АГ 2 и 3-й степени (70% мужчин и 30% женщин, средний возраст – 53,4±8,3 года).

Критерии включения:

- амбулаторные пациенты с эссенциальной АГ (с непереносимостью или отсутствием надлежащего контроля при приеме имеющихся на день включения АГП), способные не принимать лекарственные препараты на протяжении некоторого времени;
- возраст от 18 до 75 лет (женщины находились в периоде постменопаузы или были стерилизованы хирургическим путем, или, если они были способны забеременеть, не кормили грудью и применяли эффективный метод контрацепции);
- ДАД более 90 мм рт. ст. (включительно) и САД более 140 мм рт. ст. по данным офисного измерения АД; средние значения АД (АД_{ср}) более 135/80 мм рт. ст. в дневные часы и АД_{ср} более 125/75 мм рт. ст. в ночные часы по данным суточного мониторирования АД (СМАД) на фоне приема предшествующей АГТ.

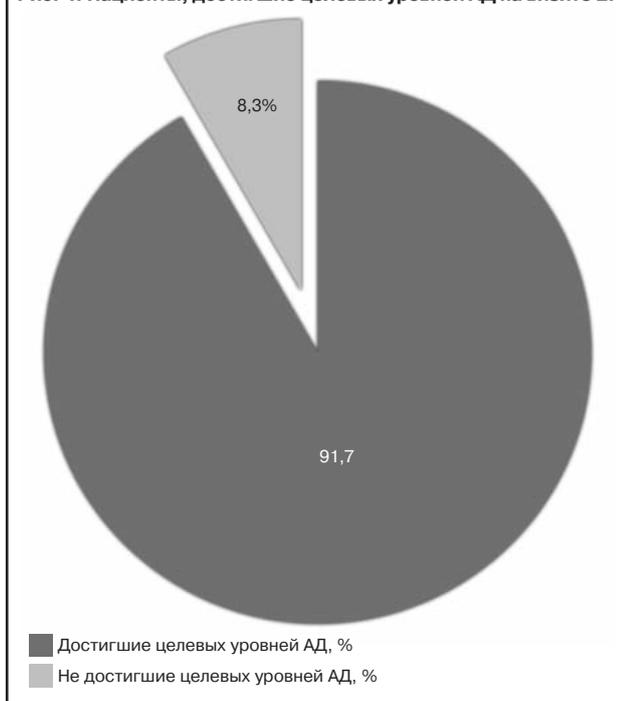
Критерии исключения:

- вторичная или тяжелая гипертония (пациенты с ДАД ≥ 110 мм рт. ст. или САД ≥ 180 мм рт. ст.);
- осложнения цереброваскулярного или кардиоваскулярного характера в анамнезе (транзиторная ишемическая атака, инсульт, гипертоническая энцефалопатия, стенокардия, инфаркт миокарда, коронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, застойная сердечная недостаточность);
- гемодинамически значимое заболевание клапанов сердца, включая аортальный стеноз или клинически значимую желудочковую или наджелудочковую аритмию, частота сердечных сокращений более 100 уд/мин;
- СД типа 1 или 2, требующий приема лекарственных препаратов;
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность;
- клинически важные отклонения результатов лабораторных исследований во время вводного периода, включая: креатинин сыворотки > 2 мг/дл, АСТ и/или АЛТ в 3 раза выше верхней границы нормы; уровень глюкозы в плазме натощак ≥ 126 мг/дл; гемоглобин < 10 г/дл; калий в сыворотке > 5,5 ммоль/л; натрий в сыворотке < 132 ммоль/л;
- любые другие клинически важные почечные, гематологические, метаболические, неврологические, желудочно-кишечные, печеночные или легочные заболевания или дисфункции, не позволяющие пациенту принимать участие в исследовании (по мнению исследователя);
- злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами в течение последних 2 лет;
- наличие в анамнезе аллергии, гиперчувствительности, непереносимости или противопоказания к дигидропиридиновым антагонистам кальция (АК) или ИАПФ;
- применение запрещенных сопутствующих лекарственных средств, включая вазоактивные препараты, мощные ингибиторы СYP3A4, циклоспорин, грейпфрутовый сок;
- любое другое заболевание и/или состояние, которое, по мнению исследователя, не позволяет пациенту остаться в исследовании или повышает риск для пациента, или способно помешать оптимальному участию в исследовании.

Дизайн исследования

Исходно определялось соответствие больного критериям включения в исследование, уточнялись длительность течения АГ, история приема других АГП. АД измеряли

Рис. 4. Пациенты, достигшие целевых уровней АД на визите 2.



3 раза методом Короткова, были проведены СМАД, забор крови для проведения биохимического и общего анализа. Принимаемую терапию отменяли на время, равное 5–6 периодам полувыведения предшествующих препаратов.

Визит 0. Больных приглашали на визит 0, где измеряли уровень АД и выдавали препарат Нолипрел А Би-форте (периндоприл 10 мг и индапамид 2,5 мг) для последующего приема и дневник для самоконтроля АД (СКАД) в течение 2 нед. Уровень АД измеряли пациентами трехкратно утром и вечером с промежутками в 2 мин после 5 мин отдыха. Препарат назначали однократно в утренние часы.

Визит 1. Через 14 дней больных приглашали в клинику для оценки комплаентности и достижения целевых уровней АД. При уровне АД более 140/90 мм рт. ст. добавляли третий АГП. У части пациентов брали образцы крови для определения уровня калия, натрия, креатинина и мочевины.

Визит 2. Через 12 нед лечения определяли уровень клинического АД (АДкл), проводили СМАД и повторно брали образцы крови для проведения биохимического и общего анализов.

На каждом визите оценивали нежелательные явления и переносимость терапии. При возникновении нежелательных явлений пациенты должны были прекратить участие в исследовании.

При статистическом анализе был использован стандартный пакет программ «GraphPadPrizm 5», предусматривающий возможность пара- и непараметрического анализа. Оценку динамики показателей на фоне лечения проводили с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу, сравнительный анализ – с помощью парного и непарного критерия ANOVA. Данные представлены в виде $M \pm \text{std}$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Характеристика пациентов

Всего в исследовании приняли участие 24 пациента (7 женщин – 29,2% и 17 мужчин – 70,8%), не достигшие целевого АД на фоне предшествующей терапии. Критерием целевого уровня считали АД < 140/90 мм рт. ст. [16]. Возраст участников исследования – $53,4 \pm 8,4$ года, индекс массы тела составил 27 ± 5 кг/м², длительность АГ в среднем по группе – $11,4 \pm 9,5$ года.

Предшествующая терапия

Перед включением в исследование все больные находились на двухкомпонентной терапии. Диуретик и блокатор рецепторов АГ II (БРА) принимали 6 пациентов (25%), диуретик и ИАПФ – 3 (12,5%), АК и диуретик – 3 (12,5%), БРА и АК – 3 (12,5%), ИАПФ и АК – 5 (20,8%), β-блокаторы и БРА – 2 (8,3%), агонисты селективных имидазолиновых рецепторов и блокаторы кальция – 2 (8,3%) (рис. 1).

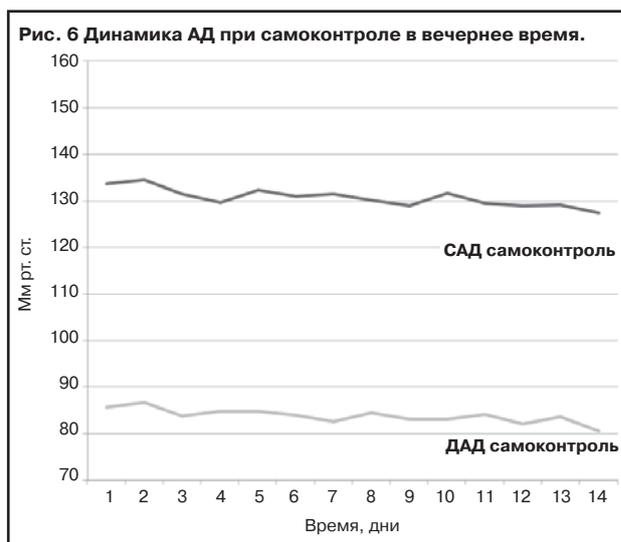
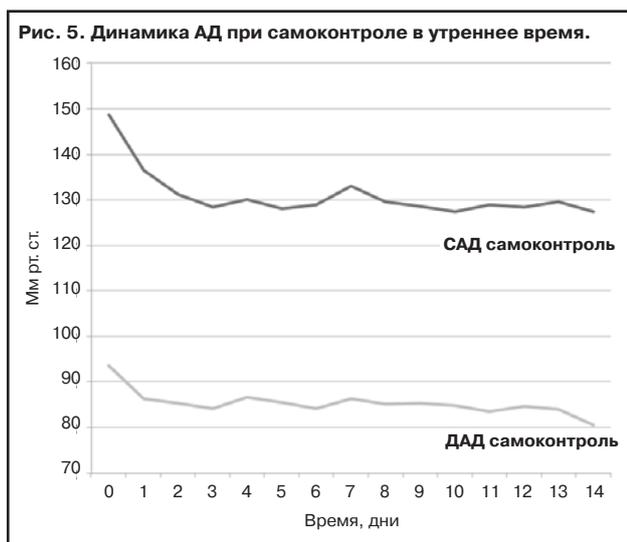
Результаты исследования и их обсуждение. Оценка АДкл

При исходной оценке уровня АД на фоне неэффективной предшествующей терапии в среднем в группе уровень САД и ДАД составил $147,8 \pm 8,8$ и $92,4 \pm 6,8$ мм рт. ст. соответственно. На «чистом фоне» – через 5–6 периодов полувыведения АГП – $153,3 \pm 11,4$ мм рт. ст. (САД) и $94,8 \pm 8,2$ (ДАД). В результате проведенного лечения периндоприлом 10 мг и индапамидом 2,5 мг было достигнуто значительное снижение показателей. Так, уже через 10 дней терапии средние значения САД и ДАД составили $128,1 \pm 9,7$ и $84,7 \pm 9,5$ мм рт. ст. В абсолютных цифрах САД снизилось на $25,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД – на $10,1$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) по сравнению с показателями до начала терапии. Важно отметить, что статистически значимы были и различия уровня АД на этом визите по сравнению с исходными

Таблица 1. Показатели профиля СМАД исходно и на визите 2

Показатель	Исходно	Визит 2	p
САД _{ср} – сутки, мм рт. ст.	137,8±12,8	122,4±11,1	*
ДАД _{ср} – сутки, мм рт. ст.	85,9±7,7	77,7±7,5	**
САД _{ср} – день, мм рт. ст.	143,7±13,6	126,5±12,6	**
ДАД _{ср} – день, мм рт. ст.	90,2±7,3	82,1±10,0	*
САД _{ср} – ночь, мм рт. ст.	125,6±14,3	114,4±11,7	*
ДАД _{ср} – ночь, мм рт. ст.	75,5±15,1	69,8±6,2	ns
ИВ САД – сутки, %	63,5±27,2	33,9±29,3	**
ИВ ДАД – сутки, %	62,3±22,6	41,8±25,5	*
ИВ САД – день, %	66,9±30,6	30,8±29,8	**
ИВ ДАД – день, %	64,7±25,4	39,0±32,8	*
ИВ САД – ночь, %	57,3±32,8	30,3±30,8	*
ИВ ДАД – ночь, %	61,1±33,6	44,8±24,8	ns
Степень ночного снижения САД, %	12,4±8,1	9,4±6,3	ns
Степень ночного снижения ДАД, %	16,5±14,3	14,4±7,4	ns

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ns – различия недостоверны ($> 0,05$).



цифрами (на фоне проведения терапии другой двухкомпонентной терапией) и составили 19,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$) для САД и 7,7 мм рт. ст. ($p < 0,05$) для ДАД (рис. 2).

На визите 1 22 пациента (91,7 %) из 24 достигли целевых уровней АД, в 2 случаях (8,3%) потребовалось добавление третьего препарата (лацидипин 2 мг в вечернее время) для более адекватного контроля уровня АД (рис. 3).

На визите 2 (через 12 нед лечения) уровень САД составил $128,7 \pm 11,1$ мм рт. ст., ДАД – $86,4 \pm 10,3$ мм рт. ст.

При этом процент достигших целевых значений АД составил 91,7%. Таким образом, эффект «ускользания» отмечался только у 8,3% [4].

Анализ приведенной динамики снижения уровня АД свидетельствует о выраженном стабильном гипотензив-

ном эффекте комбинации периндоприла в дозе 10 мг и индапамида в дозе 2,5 мг при достижении целевого АД у больных с ранее неэффективной двухкомпонентной терапией, что при длительном приеме позволяет надеяться на снижение риска поражения органов-мишеней при АГ и отсутствие выраженного «эффекта привыкания» к препарату.

Динамика профиля суточного АД

Для подтверждения наличия адекватного контроля уровня АД в течение всех 24 ч большинство исследователей опираются на данные, получаемые при СМАД.

В настоящей работе СМАД проводилось исходно, на фоне предшествующей неэффективной двухкомпонентной терапии и спустя 12 нед проведения лечения периндоприлом

Таблица 2. Показатели общего и биохимического анализов крови исходно и на визите 2

Показатель	Визит 0	Визит 2	p
АЛТ, ЕД/л	34,5±19,5	32,4±17,8	ns
АСТ, ЕД/л	24,5±5,5	29,4±15,5	ns
Калий, ммоль/л	4,7±0,5	4,6±0,4	ns
Хлор, ммоль/л	106,1±9,5	135,1±15,5	ns
Натрий, ммоль/л	142,1±9,8	110,1±16,9	ns
ХС, ммоль/л	6,1±1,2	5,9±1,2	ns
Триглицериды, ммоль/л	1,9±1,0	2,0±1,3	ns
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0±0,7	3,5±1,0	ns
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,3	1,4±0,4	ns
Глюкоза, ммоль/л	6,1±1,9	6,2±2,0	ns
Креатинин, мкмоль/л	84,3±13,6	86,6±13,6	ns
Мочевина, ммоль/л	5,3±1,4	6,3±1,9	ns
Общий белок, г/л	72,7±5,0	91,2±72,8	ns
Мочевая кислота, мкмоль/л	326,6±63,1	333,6±102,3	ns
Билирубин общий, мкмоль/л	14,9±10,3	15,4±9,0	ns
Лейкоциты, $10 \times 9 / л$	6,9±1,4	6,9±1,6	ns
Эритроциты, $10 \times 12 / л$	4,9±0,3	4,8±0,4	ns
Гемоглобин, г/дл	14,4±1,5	14,4±1,7	ns
Гематокрит, %	42,1±3,9	41,8±4,1	ns
Тромбоциты, $10 \times 9 / л$	257,1±57,0	245,1±50,9	ns
СОЭ мм/ч	7,8±5,0	11,3±5,8	ns
Коэффициент анизотропии эритроцитов, %	15,2±1,6	15,8±2,1	ns

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ХС – холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

аргинин 10 мг и индапамидом 2,5 мг (табл. 1). Было отмечено достоверное снижение средних значений САД и ДАД за сутки и в периоды бодрствования. Так, среднесуточное САД снизилось с $137,8 \pm 12,8$ до $122,4 \pm 11,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАД – с $85,9 \pm 7,7$ до $77,7 \pm 7,5$ мм рт. ст. ($p < 0,01$); среднедневное САД – с $143,7 \pm 13,6$ до $126,5 \pm 12,6$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), среднесуточное ДАД – с $90,2 \pm 7,3$ до $82,1 \pm 10,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

В ночное время отмечены снижение средненочного уровня САД с $125,6 \pm 14,3$ до $114,4 \pm 11,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и тенденция к снижению средненочного уровня ДАД с $75,5 \pm 15,1$ до $69,8 \pm 6,2$ мм рт. ст. ($p = 0,07$).

Таким образом, отмечая снижение уровня АД на протяжении суток, можно констатировать эффективность однократного приема препарата у 91,7% участников исследования. При этом заслуживает внимания отсутствие гипотонических эпизодов по данным СМАД у этой группы больных.

Индекс времени (ИВ) САД и ДАД как целиком за сутки, так и в дневные и ночные часы на исходной терапии превышал 55%, что подтверждает недостаточный контроль уровня АД. После проведения терапии периндоприлом 10 мг в сочетании с индапамидом 2,5 мг удалось достичь следующих показателей ИВ:

- за сутки: САД – $33,9 \pm 29,3\%$ ($p < 0,01$), ДАД – $41,8 \pm 25,5\%$ ($p < 0,05$);
- в дневные часы: САД – $30,8 \pm 29,8\%$ ($p < 0,01$), ДАД – $39,0 \pm 32,8\%$ ($p < 0,05$);
- в ночные часы: САД – $30,3 \pm 30,8\%$ ($p < 0,05$), ДАД – $44,8 \pm 24,8\%$ ($p > 0,05$).

Профиль АД (степень ночного снижения САД и ДАД) статистически значимо в нашем исследовании не изменился.

Динамика АД при использовании СКАД

Большинство пациентов с АГ наблюдаются амбулаторно, пожизненно принимая АГП, поэтому СКАД чрезвычайно важен и удобен.

В нашем исследовании для определения скорости нарастания эффекта АГТ мы выдавали пациентам дневники для самоконтроля на 12-дневный период для измерения уровня АД трехкратно утром и вечером (рис. 5, 6).

В утренние часы отмечался эффект приема первой дозы препарата. САД снизилось с $148,8 \pm 12,0$ до $136,6 \pm 15,3$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), ДАД – с $93,6 \pm 7,9$ до $86,4 \pm 10,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Во время дальнейшего приема гипотензивный эффект оставался стабильным. К 14-му дню терапии САД составило $125,3 \pm 9,3$ ($p < 0,01$), ДАД – $81,9 \pm 8,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Важно отметить наблюдаемый и при домашнем измерении 24-часовой антигипертензивный эффект препаратов, что подтверждалось достижением целевых уровней АД при вечернем измерении. В 1-й день терапии уровень САД составил $133,7 \pm 13,9$ мм рт. ст., на 14-й день приема терапии – $127,5 \pm 10,7$ мм рт. ст., уровень ДАД соответственно – $85,7 \pm 8,8$ и $80,6 \pm 7,9$ мм рт. ст.

Безопасность и переносимость терапии

Для оценки безопасности лечения на визите включения в исследование и через 12-нед терапии брали образцы крови для проведения биохимического и общего анализа крови. Статистически значимых изменений выявлено не было (табл. 2).

Все пациенты отметили переносимость терапии как хорошую и очень хорошую. Нежелательных явлений на протяжении 12 нед исследования отмечено не было.

Заключение

Нолипрел А Би-форте обладает всеми преимуществами комбинированной терапии: он рационален и эффективен для достижения и поддержания целевого уровня АД, обеспечивает органопротективное действие, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и повышает приверженность пациентов лечению.

Нолипрел А Би-форте может стать альтернативой при выборе оптимальной тактики лечения у больных с недостаточным контролем уровня АД на фоне другой предшествующей АГТ.

Литература

1. Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlino S et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. *J Hypertens* 2008; 26: 2064–70.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42 (6): 1206–52.
3. Чазова И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. В кн.: Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М.: Медиа-Медика, 2005; с. 655–76.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
5. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–8.
6. Dablof B, Gosse P, Gueret P et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005; 23: 2063–70.
7. Dablof B, Devereux RB, Kjeldsen SE 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.
8. Mourad JJ, Waeber B, Zannad F et al. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 2004; 22: 2379–86.
9. Dablof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
10. Джавуани НА, Жиров И.В. Комбинированная антигипертензивная фармакотерапия: что мы можем сделать для контроля артериального давления. *РМЖ*. 2005; 13 (11): 741–7.
11. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
12. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack PROGRESS Collaborative Group. *Lancet* 2001; 358: 29.
13. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063–71.
14. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922–6.
15. Efficacy and Safety of Treatment of Hypertensive Patients with Fixed Combination Perindopril/Indapamide Up to 10/2,5mg: Results of the FALCO FORTE Programme High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention, 10/05/2011 Clinical Article.
16. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010; 3: 34.

Возможности сартанов в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии

С.В. Недогода

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ

Резюме

По данным метаанализа получено еще одно доказательство того, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) оказывают церебропротективный эффект и снижают риск развития болезни Альцгеймера и деменции. Между БРА II существуют большие различия в выраженности церебропротективного эффекта. Одним из лидеров по этому показателю является лозартан. Положительное его влияние на когнитивные функции было продемонстрировано не только при использовании оригинального препарата, но и его генерика, в частности Лозана.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные функции, лозартан.

Capacities of sartans to correct cognitive impairments in essential hypertension

SV.Nedogoda

Summary

Meta-analysis has provided more evidence that angiotensin II receptor blockers (ARBs) have a cerebral protective effect and reduce the risk of Alzheimer's disease and dementia. ARBs show great differences in the magnitude of a cerebral protective effect. Losartan is a leader in this indicator. The agent has demonstrated a positive effect on cognitive functions not only when the original drug, but also its generic Losap in particular, is used.

Key words: arterial hypertension, cognitive functions, losartan.

Сведения об авторах

Сергей Владимирович Недогода – д-р. мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ

Проблема коррекции нарушения когнитивных функций актуальна для врачей различных специальностей, поскольку когнитивные расстройства значительно снижают продолжительность жизни пациента, ухудшают ее качество и уменьшают приверженность лечению [1–8]. При умеренных когнитивных нарушениях не возникает значимых нарушений повседневной и профессиональной активности (могут возникнуть лишь небольшие затруднения в новых и сложных видах деятельности), но при этом риск прогрессирования до степени деменции составляет 10–15% в год. Одна из проблем ведения таких пациентов состоит в том, что диагностика легких когнитивных нарушений сильно затруднена, поскольку они не выявляются обычными скрининговыми шкалами деменции и не вызывают на начальном этапе нарушений повседневной активности, в том числе

наиболее сложных ее форм [9, 10]. Поэтому в фармакотерапевтическом арсенале врача должны быть препараты, которые, решая проблему основной патологии, прежде всего артериальной гипертензии (АГ), оказывают положительное влияние на когнитивные функции.

АГ – хорошо изученный и доказанный независимый фактор риска развития инсульта, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний [11, 3, 4]. В последнее время появились данные о том, что при метаболическом синдроме также наблюдается снижение когнитивной функции [12, 13]. Когнитивные расстройства выявляются почти у 2/3 пациентов при длительности АГ более 5 лет, причем в 7 из 10 случаев имеются легкие и умеренные расстройства [14]. При АГ снижены практически все показатели нейропсихологического тестирования (время и скорость реакции, память, качество выбора и

Таблица 1. Модель Кокса по оценке влияния режима антигипертензивной терапии на прогрессирование болезни (госпитализация в хоспис или смерть) Альцгеймера или деменции

Группы сравнения	Госпитализация в хоспис			Смерть		
	Estimate (SE)	p	OR (95% ДИ)	Estimate (SE)	p	OR (95% ДИ)
Болезнь Альцгеймера						
БРА против лизиноприла	-0,458 (0,182)	0,0119	0,63 (0,44–0,90)	-0,163 (0,084)	0,054	0,85 (0,72–1,00)
БРА против других	-0,671 (0,177)	0,0001	0,51 (0,36–0,72)	-0,187 (0,081)	0,022	0,83 (0,71–0,97)
Лизиноприл против других	-0,213 (0,062)	0,0006	0,81 (0,72–0,91)	-0,024 (0,033)	0,463	0,98 (0,92–1,04)
Возраст	0,025 (0,005)	<0,001	1,03 (1,02–1,04)	0,053 (0,003)	<0,001	1,05 (1,05–1,06)
Сердечно-сосудистая патология	0,235 (0,055)	<0,001	1,27 (1,14–1,41)	-0,019 (0,028)	0,493	0,98 (0,93–1,04)
СД	0,347 (0,053)	<0,001	1,41 (1,28–1,57)	0,096 (0,029)	0,001	1,10 (1,04–1,17)
Инсульт	0,556 (0,052)	<0,001	1,74 (1,57–1,93)	0,016 (0,029)	0,595	1,02 (0,96–1,08)
Деменция						
Болезнь Альцгеймера:	-0,308 (0,084)	0,0002	0,74 (0,62–0,87)	-0,139 (0,044)	0,001	0,87 (0,80–0,95)
БРА против лизиноприла	-0,491 (0,081)	<0,001	0,61 (0,52–0,72)	-0,120 (0,042)	0,004	0,89 (0,82–0,96)
БРА против других	-0,184 (0,032)	<0,001	0,83 (0,78–0,89)	0,019 (0,018)	0,279	1,02 (0,99–1,06)
Лизиноприл против других	0,027 (0,002)	<0,001	1,03 (1,02–1,03)	0,056 (0,001)	<0,001	1,06 (1,06–1,06)
Возраст	0,326 (0,031)	<0,001	1,39 (1,30–1,47)	0,026 (0,016)	0,112	1,03 (0,99–1,06)
Сердечно-сосудистая патология	0,282 (0,028)	<0,001	1,33 (1,26–1,40)	0,078 (0,016)	<0,001	1,08 (1,05–1,12)
СД	0,588 (0,028)	<0,001	1,80 (1,71–1,90)	0,065 (0,015)	<0,001	1,07 (1,04–1,10)

анализа информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, мотивация, произвольное внимание) [14–17].

Наиболее значительное нарушение когнитивных функций отмечено у пациентов, перенесших инсульт, при этом в 1/3 случаев они трансформируются в деменцию. После перенесенного инсульта риск развития деменции повышен в 4–12 раз [18]. Неслучайно существует постулат о том, что профилактика инсульта – это профилактика деменции.

Снижение, а тем более нормализация артериального давления (АД) существенно снижает риск развития когнитивных нарушений, однако при этом необходимо исключить эпизоды чрезмерного его снижения, особенно при стенозах церебральных артерий. Результаты многих исследований продемонстрировали эффективность антигипертензивной терапии в профилактике развития когнитивных расстройств и деменции [3, 19–21]. Наиболее крупными из них стали Systolic hypertension in Europe Trial с использованием антагониста кальция нитрендипина [19], Study on Cognition and Prognosis in the Elderly с использованием кандесартана [21] и PROGRESS с использованием комбинации периндоприла и индапамида [20]. На основе результатов этих исследований был сделан вывод о том, что антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [22, 23] и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) имеют преимущества перед другими классами антигипертензивных средств по снижению риска развития когнитивных нарушений [20, 21, 24, 25].

Результаты метаанализа и ряда исследований противоречивы [26], поэтому систематизация и обобщение имеющихся по этой проблеме данных имеет важное практическое значение.

В 2010 г. были опубликованы результаты большого проспективного наблюдательного исследования, главной задачей которого была оценка эффективности применения БРА в снижении риска развития болезни Альцгеймера и деменции [27]. Ранее была продемонстрирована эффективность БРА в снижении риска развития инсульта [28].

В исследовании Li и соавт. была проанализирована база данных Veterans Health System по 7,3 млн человек в возрасте старше 65 лет за 5-летний период. Были выделены 3 когорты пациентов: в 1-й пациенты принимали БРА, во 2-й – ИАПФ лизиноприл и в 3-й (контрольная группа) – другие антигипертензивные препараты (кроме БРА и лизиноприла) или статины. Оценивалось время до появления болезни Альцгеймера или деменции на протяжении 4 лет при исходном отсутствии этих заболеваний у пациентов. В качестве критериев прогрессирования указанных патологий была принята госпитализация в хоспис или смерть. Всего в исследовании приняли участие 819 491 пациент с болезнью Альцгеймера и 799 069 пациентов с деменцией (средний возраст 74 года), причем 98% исследуемых были мужчинами. По уровню АД различий между группами не было.

Использование модели Кокса для оценки риска после стандартизации пациентов по возрасту, наличию сахарного диабета (СД), инсульта и сердечно-сосудистой пато-

логии показало, что по сравнению с контрольной группой на терапии БРА риск развития деменции составил 0,76 (95% доверительный интервал – ДИ– 0,69–0,84) и 0,81 (95% ДИ 0,73–0,90) на терапии лизиноприлом. При болезни Альцгеймера прием БРА сопровождался снижением риска госпитализации в (ОР – относительный риск – 0,51; 95% ДИ 0,36–0,72) и смерти (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97) по сравнению с контрольной группой (табл. 1). При сравнении с лизиноприлом БРА в большей степени снижали риск развития болезни Альцгеймера (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73–0,90).

Снижение риска развития деменции при использовании БРА имело дозозависимый эффект. В какой-то мере это объясняет достаточно разочаровавшие результаты исследований с использованием кандесартана (SCOPE – Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) и телмисартана (PROFESS – PReventiOn regimen For Effectively avoiding Second Strokes) по профилактике когнитивных нарушений.

Важно отметить, что перевод пациентов с ИАПФ на БРА дополнительно снижал риск когнитивных нарушений (табл. 2).

Наиболее важными прикладными аспектами по результатам проведенного исследования представляются следующие:

1) получено еще одно доказательство, что БРА и ИАПФ оказывают церебропротективный эффект и снижают риск развития болезни Альцгеймера и деменции;

2) БРА оказались эффективнее в снижении риска развития болезни Альцгеймера и деменции, чем ИАПФ лизиноприл;

3) между БРА существуют большие различия в выраженности церебропротективного эффекта; лидерами по этому показателю являются кандесартан и лозартан;

4) лозартан сохранил ведущую роль в профилактике когнитивных нарушений.

Эти данные согласуются с более поздним метаанализом N.Davies и соавт., опубликованном в 2011 г. и доказавшим преимущество церебропротективных свойств БРА перед ИАПФ у пациентов с болезнью Альцгеймера [29].

Необходимо отметить, что положительное влияние лозартана на когнитивные функции было продемонстрировано не только при использовании оригинального препарата, но и его генерика, в частности Лозапа.

В открытом клиническом исследовании участвовали 15 пациентов с АГ 1–2-й степени, которым назначали лозартан (Лозап, Зентива), а также 15 пациентов с АГ 1–2-й степени, принимавшие лизиноприл (Диротон, Гедон Рихтер). Длительность монотерапии составила 6 мес. Всем пациентам исходно и после курсовой терапии выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию, определение скорости распространения пульсовой волны (СПВ), а также нейропсихологическое тестирование для оценки когнитивных расстройств. Через 6 мес монотерапии лозартаном и лизиноприлом достоверно снизилось САД и ДАД. Практически по всем показателям СМАД лозартан оказался эффективнее лизино-

Таблица 2. Влияние замены препаратов на риск развития деменции

Вариант	Estimate (SE)	p	ОР (95% ДИ)
БРА на БРА	-0,73 (0,018)	<0,001	0,48 (0,47–0,50)
БРА на ИАПФ	0,16 (0,169)	0,3562	1,17 (0,84–1,63)
ИАПФ на БРА	-1,28 (0,073)	<0,001	0,28 (0,24–0,32)
<i>Переменные:</i>			
Возраст	0,09 (0,001)	<0,001	1,10 (1,09–1,10)
Сердечно-сосудистые заболевания	0,12 (0,017)	<0,001	1,13 (1,09–1,17)
СД	0,28 (0,016)	<0,001	1,33 (1,29–1,37)
Инсульт	0,96 (0,016)	<0,001	2,61 (2,53–2,69)

прила; коэффициент остаточного эффекта для лозартана составил 62%, а для лизиноприла – 51% ($p < 0,05$). Монотерапия лозартаном улучшала показатели когнитивной функции в большей степени, чем лечение лизиноприлом. Достоверно улучшились такие когнитивные показатели, как восприятие, кратко- и долгосрочная память.

Важно отметить тот факт, что сравниваемые группы не отличались по достигнутому уровню АД. Следовательно, улучшение когнитивных функций при терапии Лозапам обусловлено не только снижением АД, но и фармакодинамическими особенностями препарата.

Доказано, что уровень ангиотензина II (АТ II) в центральной нервной системе напрямую связан со степенью ишемии мозговой ткани; чем выше уровень АТ II, тем меньше зона поражения при инсульте. Полагают, что данный эффект обусловлен стимуляцией рецепторов АТ₂. Принципиальным отличием и преимуществом БРА от ИАПФ является то, что они селективно воздействуют на АТ₁-рецепторы, блокируя негативные эффекты АТ II и сохраняя его воздействие на АТ₂-рецепторы.

При этом необходимо помнить о том, что этот класс антигипертензивных препаратов также улучшает церебральный кровоток.

Литература

1. Киландер Л, Ниман Н, Боберг М и др. Взаимосвязь артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями: Результаты 20-летнего наблюдения 999 пациентов. *Обзоры клинической кардиологии*. 2005; 2: 37–49.
2. Сервилла ДА, Принс М, Лавстоун С и др. Долгосрочные предикторы результатов оценки когнитивных функций в когорте пожилых лиц, страдающих артериальной гипертензией. *Обзоры клинич. кардиол.* 2005; 2: 2–12.
3. Суслина ЗА, Гераскина ЛА, Фоякин АВ. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М., 2006.
4. Шевченко ОП, Праскурничий ЕА, Яхню НН, Парфенов ВА. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. М., 2001.
5. Sciacatore F, Abete P, Ferrara N et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. *J Hypertens* 2002; 15: 135–42.
6. Elkins JS, Yaffe K, Cauley JA et al. Pre-existing hypertension and the impact of stroke on cognitive function. *Ann Neurol* 2005; 58 (1): 68–74.
7. Launer LJ, Masaki K, Petrovich H et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. *The Honolulu-asia Aging Study*. *JAMA* 1995; 274: 1846–51.
8. Lovestone S, Gauthier S. *Management of dementia*. London: Martin Dunitz, 2001.
9. Локинина АБ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии.
10. Яхню НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврол. журн.* 2006; Прил. 1: 4–12.
11. Верецагин НВ, Моргунов ВА, Гүлевская ТС. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., 1997.
12. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM et al. Obesity, diabetes and cognitive deficit: the Framingham Heart Study. *Neurobiol Aging*. 2005; 26 (Suppl. 1): 11–6.
13. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P et al. The implications of body fat mass and fat distribution for cognitive function in elderly women. *Obes Res* 2004; 12: 1519–26.
14. Старчина ЮА. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
15. Elias PK, Elias MF, Robbins MA et al. Blood Pressure-Related Cognitive Decline. Does Age Make a Difference? *Hypertension* 2004; 44: 631.
16. Harrington F, Saxby BK, McKeith IG et al. Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. *Hypertension* 2000; 36: 1079.
17. Singh-Manoux, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol* 2005; 58 (12): 1308–15.
18. Tatamichi TK, Desmond DW, Mayeux R et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology* 1992; 42: 1185–93.
19. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51.
20. PROGRESS collaborative Group. randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
21. Trenkwalder P. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – recent analyses. *J Hypertens* 2006; 24 (1) Suppl: 107–14.

22. Keboe PG, Wilcock GK. Is inhibition of the renin-angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2007; 6: 373-8 [CrossRef] [Medline].

23. Launer LJ, Petrovitch H, Ross GW et al. AD brain pathology: vascular origins? Results from the HAAS autopsy study. *Neurobiol* 2008; 1587-90 [CrossRef] [Medline].

24. Парфенов В.А., Старчина Ю.А., Яхно Н.Н. Эпросартан (теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений. *Неврол. журн.* 2007; 1: 46-51.

25. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Mortality and morbidity after stroke, eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomised controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218-26.

26. Duron E, Rigaud A-S, Lenoir H et al. Effects of antihypertensive therapy on cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Hypertens* 2008; 26: S474. Abstract PS33/THU/37.

27. Li NC, Lee A, Whitmer RA et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 340, B5465 2010. [CrossRef] [Medline].

28. Lu GC, Cheng JW, Zhu KM et al. A systematic review of angiotensin receptor blockers in preventing stroke. *Stroke* 2009; 40: 3876-8. [CrossRef] [Medline].

29. Davies NM et al. Associations of Anti-Hypertensive Treatments with Alzheimer's Disease, Vascular Dementia, and Other Dementias. *J Alzheimers Dis* 2011; 26: 699-708.

Применение фиксированной комбинации лизиноприла с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией

И.Е.Чазова¹, Л.Г.Ратова¹, С.В.Недогода², Ю.М.Лопатин³, Н.Б.Перепеч⁴, В.В.Цома²

¹ИИИ им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ;

²ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ;

³Волгоградский областной клинический кардиологический центр;

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме

Цель исследования: сравнить эффективность лечения фиксированной комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла с дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином в дозах 10/20 мг и 5/10 мг (Экватор, Gedeon Richter) и терапии эналаприлом без/с гидрохлоротиазидом у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. В исследование были включены 93 пациента с АГ. В субанализ включен 51 пациент с АГ, принимавший препарат Экватор (39% мужчин и 61% женщин), в возрасте 50,6±11 лет с длительностью АГ 8,1±5,4 года. Исходно клиническое артериальное давление (АДкл) составило 149,3±10,1/91,7±7,9 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 74,4±9,5 уд/мин. 57% (n=29) пациентов 1-й группы принимали низкодозовую, а 43% (n=22) 2-й группы – полнодозовую комбинацию лизиноприла с амлодипином.

Результаты. Пациенты, которым потребовалось назначение препарата Экватор в дозе лизиноприл 20 мг + амлодипин 10 мг (2-я группа), были старше (54,5±9,8 против 47,7±10,9 года, p=0,05) и исходно имели более высокий уровень АДкл (154,8±9,7/93,8±9,5 против 145,1±8,4/90,0±6,2 мм рт. ст., p=0,05), креатинина (91,1±19,8 против 80,6±16,5 мкмоль/л, p=0,05) и у них чаще выявлялось снижение скорости клубочковой фильтрации (у 36,4% против 17,2%, p=0,05). У пациентов 1-й группы АДкл снизилось на 26,1±12,6/14,8±9,2 мм рт. ст. (p<0,0001). Во 2-й группе АДкл снизилось на 32,6±8,3/17,5±7,9 мм рт. ст. (p<0,0001). Целевого уровня АД пациенты двух групп достигали одинаково часто (97% по сравнению с 96% пациентов соответственно; p=nd). Достоверного изменения ЧСС в обеих группах не было. Снижение величины микроальбуминурии и улучшение качества жизни было сопоставимо у пациентов обеих групп.

Заключение. Лечение фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином в дозах 10/20 мг и 5/10 мг позволяет достичь целевого уровня АД у большинства больных АГ 1–2-й степени тяжести, оказывает нефропротективный эффект и улучшает качество жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, лизиноприл, амлодипин.

The fixed combination of Lisinopril and Amlodipin at patients with arterial hypertension.

I.E.Chazova, L.G.Ratova, S.V.Nedogoda, J.M.Lopatyn, N.B.Perepech, V.V.Tsoma

Summary

Aim: to compare of efficacy fixed combination ACEI Lisinopril 10/20 mg with CCB Amlodipin 5/10 mg (Ekvator, Gedeon Richter) and Enalapril with/without hydrochlorothiazide in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. This study included 93 AH patients. This subanalysis included 51 patients on Ekvator treatment: 39% males, 61% females; mean age 50,6±11 years, AH duration 8,1±5,4 years. Baseline clinical blood pressure (BP clin.) level was 149,3±10,1/91,7±7,9 mm Hg.

The 57% (n=29) patients were treated low-dose (group 1) and 43% (n=22) full-dose (group 2) fixed combination Lisinopril and Amlodipin.

Results. After treatment of the low-dose fixed combination L with A BP clin. was reduced by 26,1±12,6/14,8±9,2 mm Hg (p<0,0001). In group 2 BP clin. was reduced by 32,6±8,3/17,5±7,9 mm Hg (p<0,0001). The target levels of office BP were similar in both groups (97% vs 96%, respectively; p=ns). No significant differences was observed by heart rate before and after treatment in both groups. After 24 weeks treatment MAU decreased and quality of life improvement were similar in both patients groups.

Conclusion. The treatment of the fixed combination Lisinopril and Amlodipin 10/20 mg and 5/10 mg reduces BP to target levels at the majority of 1–2 grade arterial hypertension patients, regress of MAU and improves quality of life.

Key words: arterial hypertension, fixed combination, lisinopril, amlodipin.

Сведения об авторах

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

Ратова Людмила Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. системных гипертензий ИИИ им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Недогода Сергей Владимирович – проф., д-р мед. наук зав. каф. терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздравсоцразвития РФ

Лопатин Юрий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздравсоцразвития РФ, зав. отд.

ишемической болезни сердца Волгоградского областного кардиологического центра

Перепеч Никита Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии факультета повышения квалификации и переподготовки

специалистов, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Цома Вера Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздравсоцразвития РФ

Лечение фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов (АГП) в настоящее время предпочтительно для пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1]. Применение комбинации препаратов позволяет влиять сразу на несколько патогенетических механизмов формирования и прогрессирования АГ, что способствует достижению целевого уровня артериального давления (АД), обеспечивает наиболее эффективную органопротекцию и позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Одной из рациональных комбинаций считается сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК). Для АК и ИАПФ доказаны хорошая антигипертензивная эффективность в сочетании с высокой безопасностью и метаболической нейтральностью [2–5] и потенцирование антигипертензивного действия при совместном применении у больных АГ. Назначение этой комбинации особо показано пациентам с сахарным диабетом (СД), метаболическим синдромом, гиперурикемией и дислипидемией. Комбинацию двух препаратов в низких дозах назначают больным с высоким или очень высоким риском ССО уже на старте лечения [1]. Пациентам с АД 160/100 мм рт. ст. и выше с высоким и очень высоким риском ССО может быть сразу назначена полнодозовая комбинированная терапия.

В Российской Федерации проведено рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование, в котором изучались эффективность и безопасность лечения фиксированной комбинацией ИАПФ лизиноприла и дигидропиридинового АК амлодипина в сравнении с эналаприлом в виде моно- и комбинированной терапии у пациентов с АГ. В исследование были включены 93 пациента из 4 центров в Волгограде, Москве и Санкт-Петербурге. В последующем был проведен субанализ у группы пациентов, принимавших низко- и полнодозовую комбинацию лизиноприла с амлодипином.

Цель исследования: сравнить эффективность лечения фиксированной комбинацией ИАПФ лизиноприла с дигидропиридиновым АК амлодипином в дозах 10/20 мг и 5/10 мг (Экватор, Gedeon Richter) и терапии эналаприлом без/с гидрохлортиазидом (ГХТ) у больных АГ.

Материалы и методы

Продолжительность исследования составила 24–25 нед для каждого больного. В исследование включали пациентов с АГ 1 и 2-й степени в возрасте 18–75 лет с впервые выявленной АГ или не принимающих регуляр-

но АГП в течение последнего месяца либо получающих неэффективную монотерапию любым классом АГП (АД \geq 140/90 мм рт. ст.) и индексом массы тела (ИМТ) 40 и менее кг/м², подписавших информированное согласие. Критерии исключения:

- повышенная чувствительность, аллергические реакции или нежелательные явления, возникавшие на фоне приема ИАПФ и/или АК и/или ГХТ любой давности;
- участие пациента в другом исследовании;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II функционального класса (ФК) и выше по NYHA;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия II ФК и более;
- острый или перенесенный инфаркт миокарда;
- нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес до включения в исследование;

- вторичная АГ;
- почечная недостаточность (креатинин более 160 мкмоль/л, гиперкалиемия);
- печеночная недостаточность: превышение нормального уровня трансаминаз в 3 раза и более;
- СД типа 1;
- декомпенсация СД типа 2 на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов;
- любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии;
- дыхательная недостаточность II и более ФК, заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции (тиреотоксикоз либо некомпенсированный гипотиреоз);
- регулярное использование нестероидных противовоспалительных, кортикостероидных препаратов (за исключением ингаляционных форм) и транквилизаторов;

Рис. 1. Изменение АДкл и ЧСС у пациентов, принимавших низко- и полнodosовую комбинацию лизиноприла с амлодипином.

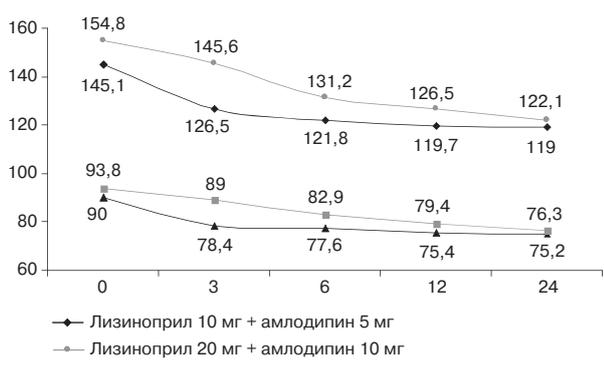
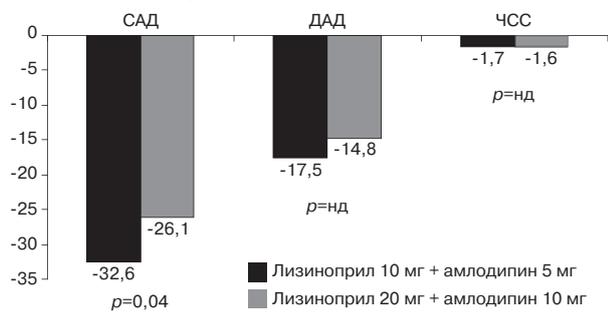


Рис. 2. Снижение АДкл и ЧСС у пациентов, принимавших низко- и полнodosовую комбинацию лизиноприла с амлодипином через 24 нед лечения.



- неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста;
- беременность и период лактации;
- алкоголизм и наркомания;
- онкологические заболевания в анамнезе менее 5-летней давности.

Пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения, были рандомизированы на 2 группы в соотношении 3 к 2. При проведении процедуры слепой центральной рандомизации с помощью телефона каждому пациенту присваивали индивидуальный рандомизационный номер. Пациенты 1-й группы начали лечение фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином 10+5 мг, а 2-й – эналаприлом 20 мг/сут. Впоследствии при необходимости дозу препарата Экватор удваивали (лизиноприл с амлодипином 20+10 мг), а к монотерапии Эналаприлом добавляли ГХТ 12,5 мг/сут. Все больные, достигшие целевого уровня АД или адекватного антигипертензивного эффекта (снижение систолического АД – САД

и/или диастолического АД – ДАД менее чем на 10% от исходного), через 6 нед лечения продолжили участие в исследовании. Предполагалось, что при отсутствии адекватного антигипертензивного эффекта через 6 нед лечения препаратом Экватор или Эналаприлом с ГХТ пациенты будут выведены из исследования и получают рекомендации по дальнейшему лечению, однако этого не потребовалось. После начала лечения пациенты посетили клинику через 3, 6, 12 и 24 нед. На каждом визите измеряли ЧСС, АД, проводили оценку неблагоприятных явлений и сопутствующей терапии. Суточное мониторирование АД (СМАД), электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, лабораторные исследования, оценку состояния функции почек и качества жизни проводили дважды – исходно и в конце исследования. Оценка качества жизни проведена с использованием общего (шкала EuroQol) и специализированного (качество жизни у больных гипертонической болезнью – стандартизированный опросник, адаптированный с GQI – The Goteborg quality of life Instrument) опросников. Анкеты больные заполняли самостоятельно, без участия врача и других лиц.

В субанализ был включен 51 пациент с АГ, принимавшие препарат Экватор (39% мужчин и 61% женщин), в возрасте $50,6 \pm 11$ лет, с длительностью АГ $8,1 \pm 5,4$ (1–26) лет, ИМТ $29,0 \pm 4,3$ кг/м². Опыт приема АГП в прошлом имели 90% пациентов. На момент включения в исследование клиническое АД (АДкл) составило $149,3 \pm 10,1/91,7 \pm 7,9$ мм рт. ст., ЧСС – $74,4 \pm 9,5$ уд/мин. Факторы риска имели у большинства включенных пациентов: дислипидемию – 74,5%, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний – 64,7%, нарушенную толерантность к углеводам – 27,5%, курение – 13,7%. Наличие поражения органов-мишеней в виде гипертрофии миокарда левого желудочка по данным ЭКГ выявлено у 7,8% пациентов; атеросклеротические бляшки в аорте или крупных артериях – у 29,4%; микроальбуминурия (МАУ) по данным проведенного обследования – у 47,1% пациентов; снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по MDRD формуле – у 25,5%. Осложнения АГ и ассоциированные клинические состояния в виде ИБС имели 9,8% пациентов; СД – 2% и острое нарушение мозгового кровообращения – 2%.

Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ SAS (Статистическая Система Анализа, Версия 6.12), предусматривающих возможность пара- и непараметрического анализа. При проведении анализа исходных данных и оценки динамики показателей на фоне лечения использовали парный и непарный t-критерии Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm std$.

Результаты

Всем пациентам, рандомизированным в группу лечения лизиноприлом с амлодипином ($n=51$), была начата тера-

Динамика показателей суточного профиля АД при лечении фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином

Показатель	Исходно		Через 24 нед		Дельта		р между группами
	Л 10 мг + А 5 мг	Л 20 мг + А 10 мг	Л 10 мг + А 5 мг	Л 20 мг + А 10 мг	Л 10 мг + А 5 мг	Л 20 мг + А 10 мг	
24 ч САД, мм рт. ст.	139,0±12,9	147,2±13,7*	123,5±9,3	124,1±7,0	-15,5±17,2	-23,1±15,1	нд
ДАД, мм рт. ст.	86,4±9,5	91,4±9,1*	76,5±5,8	76,2±8,0	-9,9±11,7	-15,2±9,4	нд
ЧСС, уд/мин	75,5±12,5	74,8±9,6	70,5±11,4	75,7±11,2	-5,1±10,0	1,0±14,1	нд
День САД, мм рт. ст.	142,6±12,7	151,3±13,4*	127,2±10,8	126,6±6,8	-15,4±18,4	-24,7±14,7	0,03
ДАД, мм рт. ст.	89,5±9,0	94,8±9,7*	80,1±6,8	78,4±7,5	-9,5±11,9	-16,4±8,6	0,02
ЧСС, уд/мин	78,0±12,1	77,0±9,1	75,3±11,1	80,5±12,8	-2,7±8,7	3,5±13,8	0,04
Ночь САД, мм рт. ст.	130,7±17,6	136,8±19,1	114,5±10,7	114,3±11,4	-16,1±20,6	-22,5±20,0	нд
ДАД, мм рт. ст.	79,8±12,1	81,9±9,5	69,4±7,5	68,0±10,2	-10,4±14,1	-13,9±12,3	нд
ЧСС, уд/мин	68,3±13,7	65,6±10,6	63,0±11,3	63,4±7,6	-5,3±14,6	-2,3±14,0	нд

Примечание. * $p < 0,05$ между группами исходно. ЧСС – частота сердечных сокращений.

пия препаратом Экватор в низкой дозе (лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг). В первые 3 нед лечения наблюдалось статистически достоверное снижение АДкл с $149,3 \pm 10,1/91,7 \pm 7,9$ мм рт. ст. до $134,8 \pm 17,8/83,0 \pm 9,4$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) при отсутствии динамики ЧСС (исходно $74,4 \pm 9,5$ уд/мин и через 3 нед терапии $74,3 \pm 9,4$ уд/мин; $p = \text{нд}$). У 31% пациентов, не достигших целевого уровня АД, доза препарата Экватор была увеличена вдвое (лизиноприл 20 мг + амлодипин 10 мг/сут). На последующих визитах еще часть пациентов были переведены на полноразовую комбинацию лизиноприла с амлодипином. В результате к окончанию исследования 57% ($n=29$) пациентов (1-я группа) принимали низкодозовую, а 43% ($n=22$) – полноразовую (2-я группа) комбинацию лизиноприла с амлодипином. Пациенты, которым потребовалось назначение лизиноприла 20 мг + амлодипина 10 мг/сут, были старше ($54,5 \pm 9,8$ против $47,7 \pm 10,9$ лет соответственно, $p=0,05$) и исходно имели более высокий уровень АДкл ($154,8 \pm 9,7/93,8 \pm 9,5$ против $145,1 \pm 8,4/90,0 \pm 6,2$ мм рт. ст. соответственно, $p=0,05$) и АД по данным суточного мониторинга (см. таблицу). Помимо этого пациенты, которым потребовалось увеличение доз лизиноприла и амлодипина, имели более высокий уровень креатинина ($91,1 \pm 19,8$ против $80,6 \pm 16,5$ мкмоль/л соответственно, $p=0,05$) и у них чаще выявлялось снижение СКФ (у 36,4% против 17,2% соответственно, $p=0,05$).

У пациентов, принимавших низкодозовую комбинацию лизиноприла с амлодипином (10 мг + 5 мг, $n=29$), через 3 нед наблюдалось статистически достоверное снижение АДкл с $145,1 \pm 8,4/90,0 \pm 6,2$ до $126,5 \pm 18,5/78,4 \pm 6,5$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) при отсутствии динамики ЧСС (исходно $73,2 \pm 9,9$ уд/мин и через 3 нед терапии $72,7 \pm 9,8$ уд/мин; $p = \text{нд}$). При последующем наблюдении АД продолжало снижаться, однако его изменение не было достоверным (рис. 1). Адекватный антигипертензивный эффект на фоне лечения препаратом Экватор был у всех пациентов, целевого уровня АД достигли 97%. За 24 нед лечения лизиноприлом + амлодипином в дозах 10+5 мг/сут существенно снизилось АДкл до $119,0 \pm 10,8/75,2 \pm 8,2$ мм рт. ст. ($\Delta\text{АД} -26,1 \pm 12,6/-14,8 \pm 9,2$ мм рт. ст., $p < 0,0001$) при практически неизменной ЧСС ($\Delta\text{ЧСС} -1,6 \pm 8,4$ уд/мин, $p = \text{нд}$) (см. рис. 1, 2). Целевого уровня АД достигли 97% пациентов с АГ 1–2-й степени тяжести. По данным СМАД по сравнению с исходными показателями также наблюдалось достоверное снижение АД как в дневные, так и в ночные часы (см. таблицу).

В группе пациентов, которым доза препарата Экватор была увеличена вдвое ($n=22$), в первые 3 нед лечения тоже наблюдалось статистически достоверное снижение АДкл с $154,8 \pm 9,7/93,8 \pm 9,5$ до $145,6 \pm 8,9/89,0 \pm 9,3$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) при отсутствии динамики ЧСС (исходно $76,0 \pm 8,8$ уд/мин и через 3 нед терапии $76,5 \pm 8,6$ уд/мин, $p = \text{нд}$). Перевод пациентов на прием полноразовой комбинации препарата Экватор позволил дополнительно снизить АД в последующие недели до $131,2 \pm 13,2/82,9 \pm 10,7$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и достичь целевого уровня АД у 54,6% пациентов (см. рис. 1). В целом за 24 нед лечение лизиноприлом 20 мг + амлодипином 10 мг/сут позволило снизить АДкл до $122,1 \pm 11,8/76,3 \pm 9,2$ мм рт. ст. ($\Delta\text{АД} -32,6 \pm 8,3/-17,5 \pm 7,9$ мм рт. ст., $p < 0,0001$) при практически неизменной ЧСС ($\Delta\text{ЧСС} -1,7 \pm 6,4$ уд/мин, $p = \text{нд}$) (см. рис. 1, 2) и достичь целевого уровня АД у 96% пациентов с АГ 1–2-й степени тяжести. Снижение АДкл подтверждено данными суточного мониторинга (см. таблицу).

Переносимость лечения обеих доз фиксированной комбинации лизиноприла с амлодипином была хорошей. Побочные явления терапии наблюдались редко (у 5,3% пациентов), чаще носили преходящий характер, не зависели от доз препаратов и потребовали отмены лечения у 2% пациентов. Отеки голеней были у 1 пациента на фоне приема лизиноприла с амлодипином в дозе 10 мг + 5 мг. В Российском рандомизированном исследовании Экватор (Эффективность лечения фиксированной комбинацией ИАПФ лизиноприла и дигидропиридинового

АК амлодипина в сравнении с эналаприлом в виде моно- и комбинированной терапии у пациентов с АГ) применение фиксированной комбинации лизиноприла с амлодипином позволило эффективно снизить АД уже в первые недели лечения, достичь его целевого уровня у большинства пациентов и характеризовалось хорошей переносимостью. Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными других исследований, доказавших преимущества старта лечения с комбинации АПФ по сравнению с монотерапией [1].

Помимо снижения АД лечение фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином сопровождалось выраженным нефропротективным эффектом, который не зависел от принимаемой дозы препаратов. За 24 нед лечения низкодозовой комбинацией лизиноприла с амлодипином величина МАУ уменьшилась с $26,6 \pm 27,8$ до $13,0 \pm 9,5$ мг/сут ($\Delta\text{МАУ} -13,6 \pm 25,7$ мг/сут, $p < 0,001$). У пациентов, принимавших полноразовую комбинацию, МАУ исходно составляла $33,2 \pm 19,8$ мг/сут и уменьшилась до $19,3 \pm 13,9$ мг/сут ($\Delta\text{МАУ} -13,9 \pm 23,3$ мг/сут, $p < 0,001$). Достоверного изменения биохимических показателей (креатинин, глюкоза, натрий, калий, общий холестерин, показатели липидного спектра и триглицериды), а также СКФ по MDRD формуле в обеих группах не отмечено.

Снижение АД и достижение его целевого уровня сочеталось с достоверным сопоставимым улучшением показателей, отражающих качество жизни пациентов. По данным специализированной анкеты GQI уменьшилась выраженность жалоб, связанных с наличием повышенного АД. Лечение фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином в дозах 10+5 мг и 20+10 мг/сут привело к снижению количества баллов по анкете GQI с 29,5 до 23,8 ($p < 0,001$) и повышению общего качества жизни, оцененного по шкале EuroQol (с 74,8 до 85,2 баллов, $p < 0,001$). На последнем визите доктора и пациенты оценивали эффективность и результаты лечения. Доктора оценили эффективность/результаты лечения как очень хорошую и хорошую в 98 и 90% случаев, а пациенты в 100 и 98% соответственно, при этом оценки в обеих группах не достоверно не различались.

Заключение

Фиксированная комбинация ИАПФ лизиноприла и АК амлодипина (Экватор, Gedeon Richter) позволяет достигать целевого уровня АД у подавляющего числа пациентов с АГ 1–2-й степени через 6 нед терапии. При этом достоверное снижение АД отмечается уже на 3-й неделе лечения при хорошей переносимости. Снижение АД на фоне лечения препаратом Экватор сопровождается нефропротективным эффектом (достоверным уменьшением МАУ) и повышением качества жизни, которые не зависят от дозы препарата. Учитывая полученные результаты, можно рекомендовать рассмотреть возможность назначения фиксированной комбинации лизиноприла с амлодипином в дозе 20 мг + 10 мг пациентам со 2-й степенью тяжести АГ при наличии снижения у них СКФ.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–25.
2. Kannel WB, Schwartz MJ, McNamara PM. Blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Dis Chest* 1969; 56 (1): 43–52.
3. Stamler J, Neaton JD, Wentworth DN. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. *Hypertension* 1989; 13 (Suppl. 5): 12.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360 (9349): 1903–13.
5. Miura K, Davighus ML, Dyer AR et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med* 2001; 161 (12): 1501–08.

Роль гиперактивности симпатической нервной системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможности фармакологической коррекции

Г.Б.Дорофеева¹, В.И.Дорофеев¹, Ю.В.Трофимова²
¹ГБОУ ВПО СЗМУ им. И.И. Мечникова Минздравсоцразвития РФ
²МСЧ УФСБ РФ по СПб и Ленинградской области

Резюме

В статье рассматривается роль симпатической нервной системы (СНС) – основного регулятора сердечно-сосудистых функций. Повышенная частота сердечных сокращений как показатель симпатической гиперактивности является значимым фактором риска сердечно-сосудистой и общей смертности. Главные эффекторы СНС – катехоламины играют существенную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Повышенная активность СНС способствует увеличению коронарного риска вследствие коронарной вазоконстрикции и рефлекторной тахикардии. Гиперактивность СНС играет ключевую роль в развитии метаболического синдрома. Рассматриваются взаимосвязи инсулинорезистентности и гиперактивности СНС в формировании аритмогенного потенциала. Применение нейрогормональных модуляторов для фармакологической коррекции, таких как β-адреноблокаторы, имеет благоприятное прогностическое значение.

Ключевые слова: симпатическая нервная система, норадреналин, частота сердечных сокращений, инсулинорезистентность, метаболический синдром, аритмии, β-адреноблокаторы.

The role of sympathetic nervous system hyperactivity in the development of cardiovascular diseases and the possibilities of pharmacological correction

G.B.Dorofeyeva, V.I.Dorofeyev, Yu.V.Trofimova

Summary

The paper considers the role of sympathetic nervous system (SNS), a main regulator of cardiovascular functions. Higher heart rate as an indicator of sympathetic hyperactivity is an important risk factor of cardiovascular and overall mortality. The major SNS effectors catecholamines play a substantial role in the development of cardiovascular diseases and their complications. The enhanced activity of SNS favors an increased coronary risk due to coronary vasoconstriction and reflexory tachycardia. SNS hyperactivity plays a key role in the development of metabolic syndrome. Whether there are relationships between insulin resistance and SNS hyperactivity in forming the arrhythmogenic potential is considered.

The use of neurohormonal modulators, such as β-adrenoblockers, for pharmacological correction is of favorable prognostic value.

Key words: sympathetic nervous system, noradrenaline, heart rate, insulin resistance, metabolic syndrome, arrhythmias, β-adrenoblockers.

Сведения об авторах

Дорофеева Гулистан Бешимовна – д-р мед. наук, проф. ГОУ ДПО СПб МАПО

Дорофеев Василий Иванович – д-р мед. наук, проф. ГОУ ДПО СПб МАПО

Трофимова Юлия Викторовна – врач функциональной диагностики МСЧ УФСБ РФ по СПб и Ленинградской области

Симпатическая нервная система (СНС) является основным регулятором сердечно-сосудистых функций и играет важную роль в адаптации млекопитающих к условиям внешней среды.

Вегетативная нервная система состоит из центральной и периферической частей. Центральную часть образуют центры в стволе головного мозга и сегментарно расположенные центры в спинном мозге. В подбугорковой области продолговатого мозга располагаются дыхательный и сосудодвигательный центры, центры регуляции сердечного ритма, терморегуляции, регуляции процессов метаболизма.

Различают симпатические (адренергические) и парасимпатические (холинергические) периферические вегетативные нервы, функционально дополняющие друг друга. Они прерываются в вегетативных ганглиях, при этом преганглионарные волокна, берущие начало в центральной нервной системе, заканчиваются в одном из вегетативных ганглиев.

Ацетилхолин, активизирующий никотиновые рецепторы (Н-холинорецепторы), является медиатором преганглионарных нейронов, норадреналин – медиатором постганглионарных нейронов СНС, соединенных с рецепторами на эффекторных органах.

Главными эффекторами СНС являются катехоламины: адреналин, норадреналин, допамин, синтезируемые в мозговом слое надпочечников. Различают два вида β-адренорецепторов. Активация α₁-адренорецепторов на гладкомышечных клетках сопровождается вазоконстрикцией периферических сосудов. Симпатическая активность на сердце опосредована β₁-адренорецепторами. Стимуляция β₁-адренорецепторов, расположенных пре-

имущественно в миокарде, приводит к положительному хроно-, ино- и дромотропному эффектам. Блокада β₁-адренорецепторов уменьшает эти эффекты. Активация β₂-адренорецепторов приводит к бронходилатации, периферической вазодилатации. У здоровых лиц соотношение β₁- и β₂-адренорецепторов в миокарде левого желудочка составляет 80/20, а у пациентов с выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – 60/40 [1].

СНС взаимодействует с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). Ангиотензин II (АТ II) оказывает влияние на высвобождение и обратный захват норадреналина посредством связывания его с пресинаптическими рецепторами постганглионарных волокон. Стимуляция β₁-адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата клубочков почек приводит к увеличению синтеза ренина и активации РААС, возрастанию уровней АТ II и альдостерона, что способствует задержке натрия и воды в организме, повышению АД, развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) на фоне избыточной активации СНС.

При сравнительном анализе активности мышечного симпатического нервного тонуса и плазменных уровней катехоламинов в плазме крови оказалось, что активность СНС выше у женщин, чем у мужчин и увеличивается с возрастом независимо от наличия заболевания [2, 3].

Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что постоянная повышенная активность СНС приводит к возрастанию случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), является предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности. Гиперактивность СНС способствует развитию функциональных и морфологических изменений в сердечно-сосудистой системе и почках, нарушению про-

цессов метаболизма глюкозы и липидов, что способствует развитию тяжелых метаболических нарушений [2, 3].

Повышенная частота сердечных сокращений как показатель симпатической гиперактивности

Гиперактивность СНС сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышением уровня норадреналина в плазме крови.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о прогностическом значении ЧСС, которая служит показателем симпатической гиперактивности, фактором сердечно-сосудистого риска, предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности [2–4]. По данным Фремингемского исследования было выявлено, что повышенная ЧСС – значимый фактор риска сердечно-сосудистой и общей смертности [5] (рис. 1).

В исследовании под наблюдением в течение 25 лет находились 1720 практически здоровых людей в возрасте 50 лет. Оказалось, что лица с наибольшей продолжительностью жизни имели меньшую ЧСС, относительно низкий уровень артериального давления (АД), не курили, а их родители доживали до преклонных лет. При изучении влияния уровня ЧСС в покое при хронической ишемической болезни сердца (ИБС) в течение 15 лет наблюдения на общую и сердечно-сосудистую смертность было выявлено, что пациенты с более высокой ЧСС имели достоверно больший уровень общей и сердечно-сосудистой смертности, по сравнению с пациентами с более низкой ЧСС, и уровень ЧСС в покое больше 80–85 уд/мин не является нормальным [6]. Тесная корреляционная связь между высокой ЧСС в покое и риском внезапной смерти была выявлена не только у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, но и у предположительно здоровых лиц. В Парижском проспективном исследовании с участием практически здоровых 5713 мужчин в возрасте 42–53 лет показано, что риск сердечной смертности был в 3,5 раза выше при более высокой ЧСС, чем при более низкой [7].

Таким образом, учитывая высокую предсказательную ценность ЧСС в отношении ССЗ в общей популяции, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), перенесших инфаркт миокарда (ИМ), для оценки прогноза стратификация риска необходима. Повышенная ЧСС коррелирует с частотой развития АГ и ГЛЖ, является независимым фактором риска у больных, перенесших ИМ, и представляет собой один из факторов риска развития сердечной недостаточности и независимого фактора сердечно-сосудистого риска.

ЧСС как фактор риска была включена в Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике (2007 г.) наряду с АГ и сахарным диабетом (СД).

За целевое значение принимают ЧСС 60 уд/мин. Для улучшения прогноза у пациентов с ЧСС, превышающей этот уровень, необходима фармакотерапия. ЧСС – основной фактор, определяющий потребление миокардом кислорода, снижение же ЧСС повышает ишемический порог и время диастолического наполнения, приводя к увеличению коронарного кровотока [8–10].

Высокая ЧСС в покое отражает повышенную активность СНС или сниженную вагусную активность, или оба эти нарушения. В эксперименте показано, что подобные изменения вызывают снижение порога фибрилляции желудочков и могут приводить к повышению ССЗ и смертности. Более высокая ЧСС может указывать на слабое физическое развитие, при этом отмечается более высокая сердечно-сосудистая смертность.

Активация СНС и ССЗ

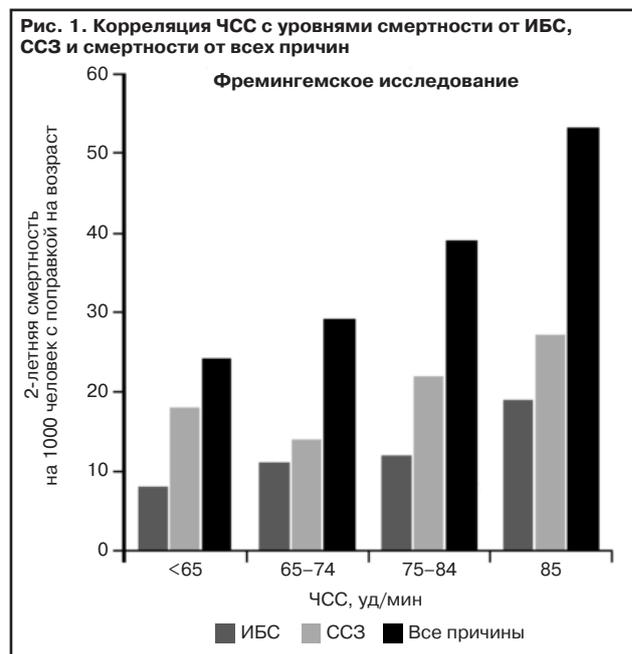
Главные эффекторы СНС – катехоламины играют существенную роль в развитии ССЗ и их осложнениях. Повышенная активность СНС способствует увеличению коронарного риска вследствие коронарной вазоконстрикции и рефлекторной тахикардии.

Механизмы, по которым хроническая активация СНС может повреждать миокард, могут включать:

- ишемическое действие – активация СНС увеличивает ЧСС, вызывая спазм коронарных артерий, что может привести к ишемии миокарда;
- влияние на кардиомиоциты, вызываемое катехоламинами увеличение частоты и силы сокращений приводит к гипертрофии кардиомиоцитов, а нейрого르몬ы могут воздействовать на них как факторы роста. В условиях окислительного стресса гипертрофия миоцитов запускает процесс запрограммированной гибели клеток – апоптоз;
- снижение порога фибрилляции желудочков – хроническая активация СНС повышает риск внезапной сердечной смерти больных ХСН, так как снижает порог фибрилляции желудочков. В этом могут участвовать несколько механизмов, в том числе усиление автоматизма миоцитов, гипокалиемия и индукция ишемии;
- стимуляция РААС – хроническая активация СНС повышает активность ренина и ангиотензина. Это приводит к задержке соли и воды, спазму артерий и вен, увеличению нагрузки воздействия и нагрузки последствия на желудочки;
- регуляция адренорецепторов при хронической активации СНС.

Наиболее многочисленны в миокарде β -адренорецепторы – 70–80% из них относится к β_1 -типу. Функции, опосредуемые этими рецепторами, суммированы в таблице.

Вызываемое симпатической стимуляцией увеличение силы сокращений миокарда у здорового человека опосредуется через β_1 - (в основном) и β_2 -рецепторы. α -Рецепторы в миокарде относительно мало, и, вероятно, опосредуемый через α -рецепторы инотропный эффект имеет меньшее значение. В качестве резервного механизма поддержания сократительной способности сердца при ХСН могут служить α -рецепторы. β -рецепторы контролируют активность аденилатциклазы через регуляторные G-белки, изменяя внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата. Длительная активация СНС приводит к ослаблению реакции миокарда на катехоламины из-за понижающей регуляции β_1 -рецепторов и из-за разобщения β_2 -рецептора с его эффекторным ферментом аденилатциклазой (комплекс аденилатциклаза – G-белок). При ишемической дилатационной кардиомиопатии (ДКМ) происходит разобщение β_1 - и β_2 -рецепторов вследствие нарушения связывания G-белка, который стимулирует или угнетает взаимодействие β -рецепторов с ферментом. Степень понижающей регуляции β_1 -рецепторов при идиопатической ДКМ выше, чем при ишемической, а степень разобщения β_1 -рецепторов от



Биологические эффекты, опосредуемые различными типами адренергических рецепторов сердца

Биологический эффект	Опосредуется рецепторами
Рост кардиомиоцитов	β_1, β_2, α
Увеличение силы сокращений	β_1, β_2, α
Увеличение частоты сокращений	β_1, β_2
Миотоксичность	β_1, β_2
Апоптоз миоцитов	β_1

аденилатциклазы выше, чем при ишемической ДКМ.

В патогенезе АГ на ранних стадиях заболевания активности СНС способствует увеличению сердечного выброса и повышенной реактивности кровеносных сосудов к влиянию катехоламинов [3].

Повышение уровней катехоламинов в плазме крови, ЧСС, ударного объема сердца, периферического сопротивления сосудов способствует развитию АГ и ГЛЖ с депрессией сегмента ST на фоне физических нагрузок, возможно, при отсутствии признаков стеноза коронарных артерий по данным коронарной ангиографии. В развитии этих нарушений играют важную роль катехоламины и АТ II, неблагоприятные эффекты которых могут приводить к гипертрофии и сердечной недостаточности (рис. 2).

Гиперактивность СНС и метаболический синдром

Гиперактивность СНС играет ключевую роль в развитии метаболического синдрома, который представляет собой кластер метаболических расстройств, приводящих к развитию ССЗ атеросклеротического генеза у отдельного индивидуума, включающих АГ, атерогенную дислипидемию, нарушение гомеостаза глюкозы/инсулина, протромботическое/провоспалительное состояние, эндотелиальную дисфункцию. Стимуляция β_1 -адренорецепторов тромбоцитов может приводить к их агрегации с последующим образованием тромба.

Катехоламины стимулируют глюконеогенез и гликогенолиз в печени, подавляют высвобождение инсулина из панкреатических β_1 -клеток и поступление глюкозы в скелетные мышцы. Это приводит к нарушению толерантности к глюкозе, снижению числа рецепторов к инсулину на мембранах клеток, развитию инсулинорезистентности (ИР). Последняя стимулирует липолиз в адипоцитах, вследствие чего происходит массивный выброс в кровоток свободных жирных кислот, а в печени возрастает активность синтеза триглицеридов (ТГ) из свободных жирных кислот и превращение их в холестерин (ХС) липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) на фоне снижения содержания ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Нарушенная толерантность к глюкозе наблюдается примерно у 80% больных СД типа 2. У большинства таких пациентов формируется ИР, которая может на много лет предшествовать установлению диагноза диабета. В ряде эпидемиологических исследований было определено клиническое значение нарушенной толерантности к глюкозе: последняя и СД типа 2 являлись независимыми предикторами развития атеросклеротических изменений в сонных артериях [8]. Установлено также, что частота развития ИБС достоверно выше у здоровых мужчин среднего возраста на фоне ИР [10].

Взаимосвязи гиперактивности СНС и ИР в формировании аритмогенного потенциала

Исследования, направленные на изучение нарушений ритма сердца (НРС) на фоне ИР актуальны, что связано с развитием качественно новых диагностических технологий и накопления знаний в области аритмологии и диабетологии. При этом проблемы диагностики и этногенеза аритмий сердца у пациентов СД требуют детального изучения и разработки комплексных диагностических методов.

По мнению В.Мкртчян [11], основными причинами, вызывающими НРС при СД, выступают ИБС и АГ. Большинство подобных нарушений ритма или проводимости сохраняются у пациентов на протяжении всей последующей жизни, не вызывая негативных последствий. Однако в некоторых случаях вышеуказанные нарушения могут прогрессировать и приводить к тяжелым осложнениям в виде более неблагоприятных аритмий – пароксизмальной и постоянной форм фибрилляции предсердий и желудочковой экстрасистолы высоких градаций (ЖЭВГ). При этом первые чаще наблюдались у больных СД типа 2 с уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) менее 7%, ЖЭВГ – с уровнем HbA1c более 8,5%.

Было установлено, что для больных СД типа 2 были характерны активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение антиоксидантной активности. Полученные результаты позволили предположить прямое и опосредованное влияние гипергликемии че-

рез интенсификацию процессов ПОЛ на возникновение поздних потенциалов желудочков, отражающих высокий риск развития прогностически неблагоприятных ЖЭВГ.

Уточнение патогенетических механизмов аритмий сердца при СД типа 2 и значимости диабетических факторов в их возникновении проведено К.Г.Корневой и соавт. в 2006 г. [12]. Сравнительный анализ аритмий сердца проводили у 212 больных кардиологического профиля (СД типа 2 – 114 пациентов; без СД – 98 пациентов) с идентичной сопутствующей патологией (первичная АГ и хроническая ИБС без ИМ). В ходе исследований выявлена большая частота тяжелых прогностически неблагоприятных аритмий при СД типа 2, их связь с компенсацией углеводного обмена по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c), уровнем иммунореактивного инсулина (ИРИ), С-пептида. Тяжелая декомпенсация метаболизма наиболее часто ассоциировалась с желудочковыми аритмиями, снижением уровня ИРИ, С-пептида, в то время как относительно низкие цифры HbA1c – с суправентрикулярными аритмиями, повышением уровня ИРИ и С-пептида.

В исследовании Ж.И.Кан [13], направленном на изучение структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у больных СД типа 2 и при его сочетании с АГ, обследован 61 больной с СД типа 2 (49,34±8,33 года). В зависимости от наличия АГ больных распределяли на 2 группы: 1-ю группу – составили 26 больных СД, 2-ю – 35 больных СД и АГ. В качестве групп сравнения обследовали сопоставимых по возрасту и полу 33 пациентов с АГ с нормальной толерантностью к глюкозе и 25 практически здоровых лиц. По результатам исследования получены данные, свидетельствующие о преимущественном нарушении функции возбудимости сердца при изолированном СД. Однако при сочетании СД и АГ присоединялись более серьезные НРС (пароксизмальная мерцательная аритмия, ЖЭВГ и изменения атрио-вентрикулярной проводимости).

Оценка распространенности НРС у пациентов с СД типа 2 и определение структурно-функциональных нарушений миокарда, а также тяжести и частоты наиболее часто встречаемых НРС при СД типа 2, была

предпринята в 2008 г. Е. Онучиной и соавт. [14]. В исследовании приняли участие 111 пациентов (70 – с различными НРС и СД типа 2; 41 – с НРС без СД типа 2).

Авторы доказали, что наиболее частым НРС в группе больных с СД типа 2 была ФП со средней частотой рецидивов. Для пациентов с НРС и СД типа 2 было характерно более выраженное ремоделирование сердца с преобладанием концентрической ГЛЖ. Гиперинсулинизм (ГИ) и ИР, обуславливая активацию СНС, содействовали формированию концентрической ГЛЖ у больных с ФП и СД типа 2. Кроме того, ГИ и ИР увеличивали частоту встречаемости ФП у пациентов с длительностью СД типа 2 менее 5 лет и способствовали увеличению тяжести рецидивов ФП при СД типа 2.

Представленный обзор литературных данных позволяет предположить, что основными причинами, вызывающими НРС при ИР и СД на фоне гиперактивности СНС, являются сопутствующие заболевания (ИБС, АГ), а также компенсация углеводного обмена по уровню гликозилированного гемоглобина, иммунореактивного инсулина и С-пептида. Обязательным признаком поражения сердца у пациентов с ИР и СД являются нарушения возбудимости с преобладанием суправентрикулярных нарушений ритма.

Таким образом, СНС обладает защитными свойствами – функциональными, адаптационными, компенсаторными и разрушающими – пролиферативными, дезадаптационными, ведущими к декомпенсации с развитием фиброза и жизнеугрожающих желудочковых аритмий.

Фармакотерапия

При гиперактивности СНС, сопровождаемой патофизиологическими и патоморфологическими изменениями в сердечно-сосудистой системе, применение нейрогормональных модуляторов, таких как β -адреноблокаторы (БАБ), имеет благоприятное прогностическое значение.

БАБ отличаются друг от друга по наличию или отсутствию кардиоселективности, липофильности и гидрофильности, внутренней симпатической активности, мембраностабилизирующим и вазодилатирующим свойствам, продолжительности действия и путям выведения.

Различают БАБ селективные, вызывающие блокаду β_1 -адренорецепторов, и неселективные, блокирующие β_1 - и β_2 -адренорецепторы.

Побочные эффекты БАБ – бронхоспазм, влияние на периферическое кровообращение, липидный спектр, углеводный обмен, функциональное состояние форменных элементов крови (агрегацию тромбоцитов, по-

движность и эластичность эритроцитов), обусловлены блокадой β_2 -адренорецепторов.

Селективные БАБ блокируют β_1 -адренорецепторы миокарда. БАБ с выраженной β_1 -селективностью имеют очевидные преимущества перед неселективными препаратами: не вызывают нарушения периферического кровообращения, бронхоспазма, снижения переносимости физических нагрузок, отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен, снижения сексуальной функции пациентов. Однако в более высоких дозах селективные БАБ утрачивают свою селективность, и их антагонизм проявляется и в отношении β_2 -адренорецепторов, блокируя их, что может спровоцировать бронхоспазм. Такие БАБ способны вызывать гипогликемические состояния и маскировать симптомы гипогликемии, иногда они приводят к гипергликемии и даже к гипергликемиче-

ской коме, блокируя β -адренорецепторы поджелудочной железы, подавляют высвобождение инсулина.

Бисопролол (Конкор) обладает высокой кардиоселективностью и у него эта величина составляет 1:75 (1:20 для метопролола, 1:35 – для атенолола и бетаксолола, 1,8:1 – для неселективного пропранолола). Бисопролол – высокоселективный БАБ, не обладающий внутренней симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим эффектом, с длительным периодом полувыведения до 10–12 ч. В терапевтических дозах от 2,5 до 10 мг бисопролол не проявляет блокирующей активности в отношении β_2 -адренорецепторов и не вызывает нежелательных метаболических эффектов (гипергликемия, дислипидемия), бронхо- и ангиоспазма сосудов нижних конечностей [7, 8]. Бисопролол при длительном применении не влияет на уровни атерогенных фракций ли-



Рис. 2. Функциональные и структурные изменения в различных органах при гиперактивности СНС



пидов –ТГ и ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. В 13-месячном исследовании у больных АГ, получавших бисопролол в суточной дозе 5–10 мг, не было зарегистрировано статистически значимых изменений содержания ХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [16].

Амфифильный (липо- гидрофильный) бисопролол имеет два пути выведения из организма; до 60% всосавшейся в желудочно-кишечном тракте дозы амфифильного препарата метаболизируется в печени, остальная часть выводится почками в неизменном виде. Сбалансированный клиренс бисопролола обуславливает безопасность при лечении пациентов с ССЗ с сопутствующими нарушениями функций печени и почек.

Антиишемическое действие БАБ

Применение БАБ позволяет осуществлять регуляцию тонуса крупных и мелких сосудов сердца, обеспечивающих коронарный кровоток, улучшать процессы метаболизма в миокарде из-за дефицита кислорода, снижать уровни фибриногена, протромбина в плазме крови. Фармакотерапия у больных ИБС обязательно должна способствовать улучшению гемодинамики, осуществлять первичную или вторичную профилактику пароксизмальных нарушений ритма сердца и внезапной коронарной смерти.

Уменьшение ишемии происходит за счет снижения потребности миокарда в кислороде (за счет хроно- и инотропного эффектов) и улучшения перфузии миокарда в фазу диастолы. Применение БАБ у пациентов, перенесших ИМ, приблизительно на 25% уменьшает риск повторного инфаркта и внезапной коронарной смерти.

По данным многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований из всех антиаритмических средств только БАБ способны снижать частоту внезапной коронарной смерти. Их применение при остром ИМ и после него способствует снижению смертности на 20%, частоты внезапной смерти – на 30%, повторного ИМ – на 25%. Применение БАБ в 1-е сутки после ИМ приводит к снижению летальности за 1-ю неделю на 13–15%. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца внутривенное введение БАБ показано пациентам с тахикардией, гипертензией, рецидивирующим болевым синдромом, а пероральный прием – всем больным с наличием факторов риска с первых часов ИМ и в дальнейшем постоянно после перенесенного ИМ [17].

Последние исследования бисопролола показали, что у пациентов со стабильной стенокардией количество и

продолжительность переходящих эпизодов ишемии значительно уменьшаются, снижение суммарной ишемической нагрузки сопровождается улучшением прогноза у пациентов с ИБС.

Антиаритмическое действие БАБ

СНС оказывает влияние на ионные каналы в сердце, особенно Са-каналы в клетках синоатриального и атриовентрикулярного узлов, которые играют важную роль в распространении возбуждения, а также участвует в регуляции сокращений в работающем миокарде. Симпатическая гиперактивность снижает порог возбуждения кардиомиоцитов и повышает вероятность фибрилляции у пациентов, перенесших ИМ, поэтому препараты, блокирующие β₁-адренорецепторы, являются средствами первого ряда. Для пациентов, склонных к развитию тахикардии во время активации СНС при физических или эмоциональных нагрузках, БАБ являются препаратами выбора.

Способность бисопролола предотвращать аритмии связана с его способностью оказывать антиаритмическое и антифибрилляторное действие, уменьшать электрическую нестабильность миокарда и адренергические влияния на сердце, что приводит к урежению ЧСС (отрицательный хронотропный эффект), снижению автоматизма синусового узла и АВ-соединения, системы Гиса–Пуркинье (отрицательный батмотропный эффект), замедлению проводимости в АВ-соединении и удлинению его эффективного рефрактерного периода, увеличению интервала P–Q (отрицательный дромоторопный эффект). Бисопролол повышает порог возникновения фибрилляции желудочков при ИМ и является средством профилактики фатальных аритмий в остром его периоде.

Кроме того, необходимо применение бисопролола у пациентов с АГ и ИБС (стенокардия, перенесенный ИМ) для снижения риска развития повторного ИМ и внезапной коронарной смерти [18].

Артериальная гипертензия

Благоприятные фармакокинетические свойства бисопролола позволяют назначать его для лечения мягкой и умеренной АГ в дозе 5–10 мг/сут. При этом выявляется зависимость от применяемой дозы препарата снижение АД и ЧСС в состоянии покоя и снижение ЧСС и АД при нагрузке через 24 ч после приема препарата. По данным амбулаторного суточного мониторирования АД подтверждена реальная эффективность бисопролола в течение 24 ч. При этом наблюдается статистически значимое снижение среднего дневного и среднего ночного АД с плавным

снижением в течении суток и сохранением суточного ритма АД.

В ряде исследований (SHEP Cooperative Research Group, MRC Working Party, IPPPSH, NAPPHY, MARHY, STOP Hypertension) было продемонстрировано, что применение БАБ в качестве гипотензивных препаратов сопровождается снижением частоты сердечно-сосудистой смертности у молодых и пожилых пациентов.

Во международных экспертных рекомендациях БАБ отнесены к препаратам первой линии для лечения АГ.

Хроническая сердечная недостаточность

Гиперактивность СНС, будучи первоначально компенсаторной реакцией, по мере прогрессирования заболевания способствует развитию «порочного» круга прогрессирования сердечной недостаточности. Это объясняется повышением энергетической потребности миокарда с дальнейшей дисфункцией кардиомиоцитов. В процессе развития заболевания повышенный тонус СНС еще больше увеличивает нагрузку на миокард и способствует дальнейшей дилатации камер сердца.

Повышенные плазменные уровни норадреналина у пациентов с сердечной недостаточностью свидетельствуют о высоком симпатическом тоне и являются предикторами повышенной смертности [16].

БАБ являются препаратами первого ряда для лечения сердечной недостаточности. Ранее считали, что их применение противопоказано при ХСН. Позже произошел сдвиг представлений, обусловленный улучшением понимания патофизиологии сердечной недостаточности и результатами крупномасштабных исследований, которые показали, что БАБ могут снижать смертность пациентов с ХСН в дополнение к соответствующим эффектам ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретиков.

В ключевом исследовании CIBIS II бисопролол снижал общую смертность на 34%, частоту сердечно-сосудистой смертности – на 44%, число госпитализаций больных на 20% [19]. Бисопролол, первый среди трех БАБ, разрешенных к применению при ХСН к настоящему времени, доказал в исследовании CIBIS II свою эффективность и безопасность (1999 г.).

Таким образом:

- бисопролол – первый БАБ, эффективность которого была подтверждена в крупномасштабном исследовании ХСН, переносился также хорошо, как и плацебо;
 - бисопролол имеет высокую селективность к β_1 -рецепторам во всем терапевтическом диапазоне доз и в течение всего срока его применения;
 - бисопролол оказывает благоприятное действие у пациентов из групп высокого риска, пожилых, имеющих ХСН, СД, почечную недостаточность, одновременно получающих амиодорон или дигиталис;
 - бисопролол не влияет на метаболизм жиров и глюкозы;
 - биодоступность бисопролола составляет примерно 90%.
- Бисопролол выводится из плазмы крови по двум активным путям: 50% – метаболизм до неактивных метаболитов и 50% – выведение неизмененного вещества через почки.

Заключение

БАБ и ингибиторы АПФ способны снижать гиперактивность СНС. Бисопролол снижает ЧСС, увеличивая период диастолического наполнения; уменьшает постнагрузку за счет снижения уровня АД, блокирует процессы ремоделирования сердца, нормализует диастолическую

функцию, что обеспечивает улучшение перфузии миокарда за счет одновременного уменьшения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения градиента давления, определяющего коронарную перфузию во время диастолы, уменьшает ишемию и гипоксию миокарда, восстанавливает чувствительность β -адренорецепторов, снижает фиброз миокарда, уменьшает гибель кардиомиоцитов путем ингибирования некроза и апоптоза [17].

Конкор – специальная оригинальная форма бисопролола 2,5 мг для лечения пациентов с ХСН.

Терапию бисопрололом начинают с минимальной дозы 1,25 мг с последующим ее увеличением не чаще 1 раза в 1–2 нед до целевой дозы 10 мг.

Таким образом, целесообразно применение нейrogормонального модулятора для ингибирования гиперактивности СНС на любом этапе развития сердечно-сосудистого континуума, такого как высокоселективный β -блокатор бисопролол в качестве препарата выбора, обладающего оптимальным фармакодинамическим и фармакокинетическим профилем, пролонгированным действием, позволяющим принимать его один раз в день, включенного во все действующие рекомендации по лечению АГ, ИБС, ХСН, будет способствовать снижению заболеваемости и смертности.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Сердечная недостаточность. 2004; 5 (1): 4–7.
2. Goldberg RJ, Larson M, Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women. *Arch Intern Med* 1996; 156: 505–10.
3. Ng AV, Callister R, Johnson DG, Seals DR. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension* 1993; 21: 498–503.
4. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 91: 1326–31.
5. Kannel WB. Office assessment of coronary candidates and risk factor insights from the Framingham study. *J Hypertension* 1991; 9 (Suppl): 13–9.
6. Kaplan JR, Pettersson K, Manuk SB, Olsson G. Role of sympathoadrenal 1-medullary activation in the initiation and progression of atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84 (Suppl. 6): VI23–VI32.
7. Pauletto P, Scampapico G, Pessina AC. Sympathetic drive and vascular damage in hyper tension and atherosclerosis. *Hypertension* 1991; 17 (Suppl. III): III75–III81.
8. Bonora E, Kiechl S, Oberbollenzer F et al. Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 2000; 43: 156–64.
9. Pyorala M, Miettinen H, Halonen P et al. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2000; 20: 538–44.
10. Ernsberger P, Koletsky RJ, Friedman JE. Contribution of sympathetic nervous system overactivity to cardiovascular and metabolic disease. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9: 411–28.
11. Мкртчян В.В. Нарушения ритма. *Диабет. Образ жизни*. 2002; 4: 3–5.
12. Корнева КГ, Панов ЕИ. Особенности аритмий сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Клинич. мед*. 2006; 7: 21–4.
13. Кан ЖИ. Состояние левых отделов сердца у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук.
14. Онучина Е.Л. и др. Нарушения ритма сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология*. 2008; 1: 25–7.
15. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
16. Aronow WS. Epidemiology, pathophysiology, prognosis and treatment of systolic heart failure in elderly patients. *Heart Dis* 2003; 5: 279–94.
17. Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000. 101: 558–69.
18. Cohn JN. Beta-blockers in heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: F 52–5.
19. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.

Оптимизация лечения ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии при применении зофеноприла

А.Г.Евдокимова¹, В.В.Евдокимов¹, А.В.Сметанин¹, Н.В.Леоненко², Н.В.Чуркина²

¹ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития РФ

²Городская клиническая больница №52, Москва

Резюме

Актуальность. Большая распространенность ишемической болезни сердца в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) (82%) и ее инициирующая роль в развитии таких фатальных осложнений, как острый инфаркт миокарда и сердечная недостаточность, диктуют необходимость выбора оптимального ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, обладающего не только органопротективным эффектом, но и антитолерантным действием при длительной терапии нитратами.

Цель. Оценка клинической эффективности терапии изосорбида-5-мононитратом (ИС-5-МН) в сочетании с зофеноприлом или эналаприлом у больных стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК) и АГ 1–2-й степени.

Материалы и методы. Проведено открытое клиническое исследование 60 больных (45 мужчин и 15 женщин) в возрасте 40–75 лет. У всех обследованных были диагностированы стенокардия напряжения II–III ФК и АГ 1–2-й степени. Изучалась динамика показателей качества жизни, переносимости физической нагрузки, показателей безболевого ишемии миокарда, центральной гемодинамики и процессов ремоделирования, агрегационных свойств тромбоцитов, липидного спектра крови.

Результаты. ИС-5-МН и зофеноприл, назначенные в составе комбинированной терапии стабильной стенокардии, оказывают взаимопотенцирующее действие через антиишемический и антиангинальный эффекты, замедляют процессы ремоделирования сердца, положительно влияют на агрегационные свойства тромбоцитов и показатели вязкости крови.

Optimization of zofenopril treatment for coronary heart disease and arterial hypertension

A.G.Evdokimova, V.V.Evdokimov, A.V.Smetanin, N.V.Leonenko, N.V.Churkina

Summary

Background. The high (82%) prevalence of coronary heart disease concurrent with arterial hypertension (AH) and its initiating role in the development of fatal complications, such as acute myocardial infarction and heart failure, makes it necessary to choose an optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor that has not only an organ-protective effect, but also an antitolerant one during long-term nitrate therapy.

Aim: to evaluate the clinical efficiency of therapy with isosorbide-5-mononitrate (IS-5-MN) in combination with zofenopril or enalapril in patients with functional classes (FC) II–III stable angina and grades 1–2 AH.

Subjects and methods. An open-label clinical trial was conducted in 60 patients (45 men and 15 women) aged 40–75 years. All the examinees were diagnosed as having FC II–III angina on exertion and grades 1–2 AH. The time course of changes in the values of quality of life, exercise endurance, silent myocardial ischemia, central hemodynamics, remodeling processes, platelet aggregatory properties, and blood lipid spectrum.

Results. IS-5-MN and zofenopril used as part of combination therapy for stable angina have a mutually potentiating action through anti-ischemic and antianginal effects, slow down cardiac remodeling processes, and positively affect platelet aggregatory properties and blood viscosity parameters.

Сведения об авторах

Евдокимова Анна Григорьевна – проф., д-р. мед. наук, каф. терапии №1 факультета последипломного образования ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ

Евдокимов Владимир Вячеславович – ассистент, канд. мед. наук каф. терапии №1 факультета последипломного образования ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ

Сметанин Андрей Викторович – ст. лаб. каф. терапии №1 факультета последипломного образования ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ

Леоненко Наталья Владимировна – врач ГКБ №52

Чуркина Наталья Владимировна – врач ГКБ №52

Эффективное лечение стабильной стенокардии и артериальной гипертензии (АГ) позволяет существенно снизить риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН), улучшить качество и продолжительность жизни больных с сочетанной патологией. Это диктует необходимость не только разработки и внедрения новых лекарственных средств, но и совершенствования комбинаций антиангинальной и антигипертензивной терапии с учетом органопротективных свойств и влияния их на контроль факторов риска.

Ремоделированию сердечно-сосудистой системы и прогрессированию ее заболеваний, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС), способствует гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Механизм положительного влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на кровоснабжение миокарда весьма сложен и до конца не изучен. В патогенезе коронарной болезни сердца играет важную роль миогенная компрессия субэндокардиальных структур. Установлено, что повышение конечного диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ) приводит к сдавлению сосудов в субэндокардиальных слоях сердечной стенки, ухудшая кровообращение.

ИАПФ, обладая способностью вызывать артериовенозную вазодилатацию, способствуют устранению гемодинамической перегрузки сердца и снижают давление в желудочках; оказывают непосредственное дилатирующее действие на коронарные артерии и уменьшают активность симпато-адреналовой системы опосредованно через АГ₁-рецепторы.

Указанные антиишемические эффекты ИАПФ позволили рекомендовать их больным ИБС.

В настоящее время органические нитраты являются самыми распространенными средствами при лечении ИБС [1, 2]. Однако при их применении возможно развитие толерантности, которая, по данным разных авторов, при регулярном приеме выявляется в 60–75% случаев; при этом полное отсутствие терапевтического эффекта регистрируется в 10–15% наблюдений [3, 4].

Предполагается, что продолжительный прием нитратов истощает запасы SH-групп в сосудистой стенке, что может привести к нитраторезистентности. Профилактика развития толерантности к органическим нитратам возможна при соблюдении ряда положений:

- 1) подбор и дозировка препарата;
- 2) прерывистое назначение нитратов в течение суток;
- 3) замена на другой антиангинальный препарат;
- 4) назначение «корректоров» (донаторов SH-групп, ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II).

ИАПФ занимают ведущее место в лечении пациентов не только с АГ, но и с ИБС, и целесообразность их назначения базируется на данных доказательной медицины (исследования HOPE, EUROPE, SOLVD). Большая распространенность ИБС в сочетании с АГ (82%) (исследование ATP SURVEY) и ее инициирующая роль в развитии таких фатальных осложнений, как острый ИМ и СН диктуют необходимость выбора оптимального ИАПФ, обладающего не только органопротективным эффектом, но и антитолерантным действием при длительной терапии нитратами.

Примером такого особого ИАПФ является зофеноприл (Зокардис®, Berlin-Chemie/Menarini Group). Этот SH-содержащий препарат обладает антиоксидантной активностью и высокой липофильностью. Зофеноприл способен угнетать как циркулирующий, так и тканевой (в частности, в сердце и сосудах) ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Обладая высокой липофильностью, зофеноприл и его активный метаболит зофеноприлат хорошо проникает в ткани, особенно эффективно захватывается сердцем и сосудами, снижая активность АПФ на 70–90%. При этом эффект сохраняется в течение 24 ч и более, что значительно превосходит длительность эффекта других ИАПФ в эквивалентных дозах (эналаприл, каптоприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл) [5]. Накоплением зофеноприлата в сердце и сосудах объясняют его особые кардио- и вазопротективные действия.

В связи с изложенным особый интерес представляет применение зофеноприла в комплексной терапии больных ИБС с АГ, поскольку он способствует нормализации артериального давления (АД), обладает органопротективными эффектами, и, возможно, антитолерантной активностью при сочетанной терапии нитратами, в частности изосорбид-5-мононитратом (ИС-5-МН) (Моночинкве®, Берлин-Хеми АГ, Германия).

Цель исследования: оценка клинической эффективности терапии ИС-5-МН в сочетании с зофеноприлом (Зокардис®) или эналаприлом, выявление антитолерантных эффектов проводимой терапии у больных стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК) и АГ I–II степени.

Материалы и методы

Исследование было простым, открытым, контролируемым. Все пациенты были осведомлены о проводимом исследовании и дали согласие на его проведение в соответствии с установленным протоколом.

Критерии включения:

- возраст больных от 40 до 75 лет;
- уровень АД в момент включения более 140/90 мм рт. ст. и менее 180/110 мм рт. ст.;
- наличие стенокардии напряжения II–III ФК;

Критерии исключения:

- острый ИМ в течение последних 6 мес;
- симптоматическая АГ;
- острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес;
- наличие хронической СН III–IV ФК по NYHA;
- мерцательная аритмия, постоянная форма;
- декомпенсированный сахарный диабет типа 1 или 2;
- атриовентрикулярная блокада II–III степени;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- повышенная чувствительность к указанным препаратам.

В исследование были включены 60 пациентов с доказанной ИБС в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст $53,5 \pm 2,7$ года). У всех обследованных была диагностирована стенокардия напряжения II–III ФК согласно Канадской классификации. У 48 больных в анамнезе был ИМ, из них у 8 – повторный. У 12 больных при коронароангиографии выявлен стеноз более 70% как минимум в одной из коронарных артерий. Длительность заболевания стенокардией в среднем составила $7,3 \pm 4,4$ года. Все больные страдали АГ I–II степени. Средняя длительность заболевания АГ составила $8,3 \pm 5,6$ года.

На первом этапе исследования, проходившем в условиях стационара, пациенты распределялись поровну методом случайной выборки в 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, ФК стенокардии, уровню АД. Все больные получали базисную терапию, включающую небиволол (Небилет®, Berlin-Chemie/Menarini Group) в средней дозе $4,5 \pm 1,25$ мг (1-я группа) и $4,7 \pm 1,45$ мг (2-я группа).

Первую группу составили 30 больных: 22 мужчины и 8 женщин в возрасте $58,3 \pm 4,7$ года, из них у 18 пациентов была отмечена стенокардия II ФК, у 12 – стенокардия III ФК.

Больные 1-й группы получали ИС-5-МН в дозе 20–40 мг/сут в добавление к стандартной терапии ИБС. Доза зофеноприла составила в среднем $37,6 \pm 2,5$ мг/сут (от 15 до 60 мг/сут).

Вторая группа (контрольная) состояла из 30 пациентов, 23 мужчин и 7 женщин в возрасте $59,2 \pm 5,1$ года, 19 из них имели стенокардию II ФК и 11 – стенокардию III ФК. Все больные 2-й группы получали ИС-5-МН в дозе 20–40 мг/сут и эналаприл в средней дозе $24,5 \pm 4,5$ мг/сут (от 10 до 40 мг/сут) в дополнение к стандартной терапии

Таблица 1. Клиническая характеристика групп наблюдения ($m \pm sd$)

Характеристика	1-я группа	2-я группа
Число больных	30	30
Мужчины	22	23
Женщины	8	7
Средний возраст, лет	$58,3 \pm 4,7$	$59,2 \pm 5,1$
Стенокардия II ФК, n	18	19
Стенокардия III ФК, n	12	11
Средний ФК стенокардии	$2,53 \pm 0,51$	$2,49 \pm 0,62$
ИМ в анамнезе (n), %	24 (80%)	24 (80%)
СН I–II ФК (NYHA) (n), %	18 (60%)	15 (50%)
Терапия β -адреноблокаторами (n), %	24 (80%)	25 (83%)
Терапия статинами (n), %	15 (50%)	16 (53%)
Терапия ацетилсалициловой кислотой (n), %	28 (93%)	27 (90%)

Таблица 2. Изменение количества приступов стенокардии и потребности в сублингвальном нитроглицерине через 6 мес терапии (Δ , %)

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	p 1–2
Количество приступов стенокардии за неделю	-68**	-42,6*	<0,05
Количество таблеток нитроглицерина в неделю	-70**	-55*	<0,05

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–5. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Таблица 3. Динамика показателей СМАД с одновременной регистрацией электрокардиограммы (Δ , %)

Показатель	1-я группа	2-я группа	p 1–2
Среднесуточное САД/ДАД	-15,4**/-18,2**	-15,7**/-19,1**	>0,05
Среднедневное САД/ДАД	-14,9**/-17,9**	-14,1**/-18,7**	>0,05
Средненочное САД/ДАД	-19,3**/-20,1**	-16,9**/-21,2**	>0,05
ЧСС среднесуточная	-18,7*	-19,3*	>0,05
Число пациентов с ББИМ	-47,4*	-30*	<0,05
Число эпизодов ББИМ	-66,8**	-42,4**	<0,05
Длительность эпизодов ББИМ	-78,2**	-45,8*	<0,05
Вариабельность САД/ДАД	-12,6*/-16,4*	-11,9*/-13,8*	>0,05

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 4. Изменение показателей внутрисердечной гемодинамики на фоне разных схем терапии (Δ , %)

Показатель	1-я группа	2-я группа	p 1–2
Левое предсердие, см	-4,8	-4,1	>0,05
КДР, см	-9,8*	-9,2*	>0,05
КСР, см	-7,4	-8,1	>0,05
ИКДО, мл/м ²	-19,2*	-16,8*	>0,05
ИКСО, мл/м ²	-21,2*	-22,3*	>0,05
ФВ, %	+6,8	+7,4*	p>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	-13,8*	-10,5*	<0,05
ОПСС, дин \times см ⁻⁵	-14,7*	-11,2*	<0,05

Примечание. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИКДО – индекс конечного диастолического объема; ИКСО – индекс конечного систолического объема.

ИБС. Длительность периода наблюдения составила 6 мес. Исходно больные 2 групп по основным клиническим характеристикам не отличались, что позволило сравнивать их в дальнейшем (табл. 1).

Клиническая эффективность изучалась на основании динамики ФК стенокардии и толерантности к физической нагрузке. Качество жизни пациентов оценивали с помощью Сиятлского опросника. Исследование параметров центральной гемодинамики и ремоделирования ЛЖ осуществлялось на аппарате VOLUSON 730 Expert (General Electric, США) с использованием двухмерной (В-режим) и одномерной (М-режим) эхокардиографии и доплерографии. Для оценки частоты возникновения и длительности эпизодов безболевой ишемии миокарда (ББИМ) проводилось суточное мониторирование с использованием портативного регистратора электрокардиограммы и АД (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Определяли количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда. В качестве признаков ББИМ использовали депрессию или подъем сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более через 80 миллисекунд после точки J продолжительностью не менее 1 мин. Определялась спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов по методу Борна в модификации В.Г.Лычева с вычислением суммарного индекса по Ховарду (В.П.Балуда, 1980). В качестве индуктора агрегации использовали адено-

зиндифосфат (АДФ) в конечной концентрации 2 мкМ. Исследование проводили на фотоэлектроколориметре КФК-2МП (Россия). Реологические свойства крови определяли с использованием вискозиметра ротационного типа АРР-2.

Исследование липидного спектра крови было проведено ферментативным методом с использованием реактивов фирмы «Bochinger Mannheim», статистическая обработка данных – с помощью пакета программ «Statistika 6,0» (StatSoft, США). Описание изучаемых параметров в группах производили путем расчета средних значений и стандартной ошибки, парные групповые сравнения – непараметрическим методом с применением критерия Манна–Уитни и Вилкоксона. За величину значимости различий принято $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Применение вышеописанных комбинаций препаратов в индивидуально подобранных дозах в течение 6 мес наблюдения в обеих группах привело к улучшению клинического состояния больных. Отмечено значительное уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии, головной боли, головокружения, повышение работоспособности, улучшение сна и качества жизни. Однако во второй группе на фоне приема эналаприла в течение 1-й недели наблюдения в связи с отсутствием антиангинального эффекта у 9 (30%) больных индивидуальная доза ИС-5-МН (Моночинкве®) была уве-

личена: был назначен Моночинкве® ретард в дозе 50 мг/сут. На фоне приема зофеноприла (1-я группа наблюдения) не было необходимости в увеличении дозы и назначении ретардированной формы нитратов.

Через 6 мес терапии с включением зофеноприла и ИС-5-МН произошло снижение количества приступов стенокардии за неделю на 68%, а количества принимаемых таблеток нитроглицерина – на 70% (табл. 2). В контрольной (2-й) группе, принимавшей в составе комбинированной терапии эналаприл и ИС-5-МН, динамика указанных показателей была менее выраженной. Межгрупповые различия носили достоверный характер ($p < 0,05$). По данным показателя велоэргометрической пробы произошло увеличение толерантности к физической нагрузке: продолжительность нагрузки до возникновения болевых приступов и появления депрессии сегмента ST до 1,0 мм увеличилась в 1-й группе в 1,5 и 3,2 раза и во 2-й – в 1,25 и 2,4 раза соответственно.

На фоне проводимой терапии в 2 группах были отмечены снижение уровня АД до нормальных значений, уменьшение вариабельности АД до нормальных значений, достижение целевых значений АД. Динамика показателей суточного мониторирования АД (СМАД) представлена в табл. 3.

Оценка исходных показателей внутрисердечной гемодинамики показала, что у всех больных наблюдалось увеличение конечного диастолического объема (КДО) и конечного диастолического размера (КДР). Ко-

нечный систолический объем (КСО) и конечный систолический размер (КСР) находились на верхней границе нормы, фракция выброса (ФВ) ЛЖ не превышала критического уровня и составила в среднем в 1-й группе $53,5 \pm 4,2\%$, а во 2-й – $54,3 \pm 3,8\%$. Толщина межжелудочковой перегородки составила в среднем $1,24 \pm 0,11$ см в 1-й группе и $1,21 \pm 0,09$ см – во 2-й. Толщина задней стенки ЛЖ в 1 и 2-й группах была $1,24 \pm 0,1$ и $1,2 \pm 0,1$ см соответственно. Отмечалось повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). По средним данным было отмечено увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) до $294,6 \pm 26,3$ г в 1-й группе, и до $293,8 \pm 9,5$ г во 2-й. На фоне 6-месячной терапии в 2 группах наблюдения произошло улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики (табл. 4).

При анализе полученных результатов отмечены более выраженные процессы обратного ремоделирования ЛЖ при применении зофеноприла, что выразилось в более значимом уменьшении ИММЛЖ и ОПСС.

Благоприятные сосудистые эффекты зофеноприла главным образом связаны с его влиянием на тонус сосудов. Препарат обеспечивает стабильность внутрисосудистого давления за счет снижения гидравлического сопротивления и увеличения сосудистой растяжимости, оказывает выраженное противоишемическое действие [8].

Динамика агрегационных свойств тромбоцитов у больных стабильной стенокардией II–III ФК и АГ 1–2-й степени на фоне проводимой терапии представлена в табл. 5.

Были обследованы 40 больных (по 20 из каждой группы). При оценке исходных показателей было отмечено повышение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. В среднем уровень спонтанной агрегации составил $34,8 \pm 3,4\%$ в 1-й группе и $28,4 \pm 1,3$ – во 2-й; уровень АДФ-индуцированной агрегации составил $94,8 \pm 2,5\%$ в 1-й группе и $92,8 \pm 2,3\%$ – во 2-й. К завершению срока наблюдения в 2 группах произошло достоверное снижение агрегационной активности тромбоцитов. Различия в динамике показателей агрегации тромбоцитов носило достоверный характер ($p < 0,05$).

Выявленные изменения, по-видимому, связаны как с улучшением гемодинамических показателей, так и с антиагрегационным эффектом изучаемых препаратов. Более выраженный положительный эффект в 1-й группе обусловлен применением зофеноприла (антиагрегантные свойства оксида азота – NO, высвобождаемого под действием препарата сосудистым эндотелием).

Кроме того, образующийся эндотелиальный NO при применении зофеноприла предупреждает агрега-

цию тромбоцитов и противодействует вазоконстриктивному эффекту тромбоксана A_2 и серотонина, продуцируемых тромбоцитами [9].

Через 6 мес терапии ИС-5-МН в сочетании с зофеноприлом (1-я группа) или эналаприлом (2-я группа) отмечалась благоприятная динамика исходно нарушенных реологических свойств крови (табл. 6). У всех больных уменьшилась вязкость крови при 200, 100 и 20 об/с: на 22,8, 22,6 и 26,2% (все $p < 0,05$) в 1-й группе и на 11,2, 12,4 и 21,4% (все $p < 0,05$) – во 2-й группе соответственно, однако не достигнув нормальных значений во всех случаях.

Индекс деформируемости эритроцитов увеличился на 5,8 ($p < 0,05$) и 4,7% ($p < 0,05$), индекс агрегации эритроцитов уменьшился на 14,4 ($p < 0,05$) и 11,5% ($p < 0,05$) в 1 и 2-й группах соответственно. Различия между группами наблюдения по данным параметрам носили достоверный характер ($p < 0,05$). Изменение реологических свойств крови в обеих группах наблюдения можно связать как с улучшением показателей внутрисердечной гемодинамики и увеличением скорости кровотока, так и со снижением агрегационной активности эритроцитов, а у

больных, принимавших Зокардис® (1-я группа), – и с улучшением эндотелиальной функции и антиатерогенным действием препарата с замедлением экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах, что также замедляет развитие атеросклероза [5]. Кроме того, улучшение вязкостно-эластических свойств мембран эритроцитов приводит к увеличению их деформируемости и способствуют улучшению кровообращения в микроциркуляторном русле (табл. 6).

Известно, что SH-содержащие ИАПФ способствуют увеличению коронарного кровотока. Сульфгидрильные группы связываются в крови с NO, за счет этого увеличивается период полужизни NO и пролонгируются его эффекты: вазодилатирующий, антиатеросклеротический, антиоксидантный, антипролиферативный и антиагрегационный. Кроме того, благодаря наличию SH-групп снижаются уровни вазоконстрикторных факторов, в первую очередь – уровень эндотелина-1 и так называемых молекул адгезии. В конечном итоге происходит стимуляция выработки NO и уменьшается эндотелиальная дисфункция [6].

Таблица 5. Изменение агрегации тромбоцитов у больных ИБС и АГ на фоне проводимой терапии

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	p 1-2
Спонтанная агрегация	-48,4**	-32,6*	<0,05
АДФ-индуцированная агрегация	-45,5**	-21,6*	<0,05

Таблица 6. Состояние реологических свойств крови (m±sd)

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	p 1-2
Вязкость крови при 200 об/с	5,8±0,3	5,7±0,4	>0,05
Вязкость крови при 100 об/с	6,3±0,2	6,5±0,3	>0,05
Вязкость крови при 20 об/с	9,2±0,5	9,4±0,4	>0,05
Индекс агрегации эритроцитов	1,55±0,06	1,58±0,04	>0,05
Индекс деформируемости эритроцитов	1,06±0,03	1,08±0,02	>0,05

Таблица 7. Исходные значения (m±sd) показателей липидного профиля в 1 и 2-й группах (n=44)

Показатели	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=21)	p 1-2
ОХС (мг), %	256,9±12,7	254,0±12,2	>0,05
ТГ (мг), %	221,1±14,3	224,2±13,1	>0,05
ЛПНП (мг), %	174,3±15,4	176,2±13,5	>0,05
ЛПОНП (мг), %	46,2±3,2	44,6±2,3	>0,05
ЛПВП (мг), %	38,1±3,3	39,2±3,8	>0,05
ИА	5,1±0,57	4,9±0,54	>0,05

Примечание. ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ИА – индекс атерогенности.

Исследования последних лет показали, что ИАПФ и β-адреноблокаторы (БАБ) III поколения с вазодилатирующим эффектом либо не влияют, либо улучшают липидный профиль. Поэтому нам особенно интересно было увидеть изменения липидного спектра крови на фоне проводимой комбинированной терапии с включением SH-содержащего ИАПФ зофеноприла. Исходно отмечались нарушения липидных показателей крови у 44 больных ИБС в сочетании с АГ (табл. 7).

Через 6 мес проводимая терапия способствовала снижению соответственно в 1 и 2-й группах холестерина на 9,6 и 6,4% ($p<0,05$), атерогенной фракции ЛПВП – на 11,4 и 8,4% ($p<0,05$), ТГ – на 7,2 и 4,3%; отмечен прирост антиатерогенной фракции ЛПВП на 10,6 и 6,7% ($p<0,05$). Положительная динамика липидных показателей при терапии с включением зофеноприла привела к уменьшению ИА на 22,3 и 16,4% в 1 и 2-й группах соответственно.

С другой стороны, с ростом распространения атеросклероза растет оксидативный стресс, а наличие SH-группы способствует снижению его интенсивности и торможению атеросклеротического процесса. Благодаря своей SH-группе зофеноприл восстанавливает сосудистую функцию эндотелия за счет повышения активности эндогенного и экзогенного NO, источником которого служат нитраты. Указанное потенцирующее действие связывают с антиоксидантными свойствами Зокардеса, который нейтрализует свободные радикалы кислорода и супероксид-анион, инактивирующие NO, что в большей степени потенцирует антиишемическое действие органических нитратов и предотвращает развитие толерантности к ним. Длительный прием препарата приводит к защите эндотелия сосудов от ишемического повреждения, тормозит апоптоз эндотелиальных клеток и способствует митозу и пролиферации под влиянием эндотелиального фактора роста, вызывая новообразование капилляров (ангиогенез) [7]. Антиишемические эффекты зофеноприла можно объяснить следующими свойствами:

- уменьшение концентрации ангиотензина II, снижение уровня АД и ОПСС;
- снижение реперфузионного повреждения миокарда;
- повышение уровня кининов и парасимпатического тонуса;
- связывание с сердечным АПФ и торможение активности внутрисердечной РААС, повышение коронарного кровотока;

- эндотелийзависимая вазодилатация;
- повышение эффективности действия нитратов на коронарный кровоток;
- повышение активности АТФ-зависимых калиевых каналов, отмеченное у зофеноприла;
- выраженная антиоксидантная активность.

Таким образом, результаты клинических исследований и полученные нами данные позволяют рекомендовать зофеноприл (Зокардис®) для широкого применения у больных АГ и ИБС со стенокардией, после перенесенного ИМ и с нарушениями липидного обмена, нарушениями в системе тромбоцитарного звена гемостаза и реологических свойств крови.

Заключение

Препараты Моночинкве® и Зокардис®, назначенные в виде комбинированной терапии стабильной стенокардии, оказывают взаимопотенцирующее действие через антиишемический и антиангинальный эффекты, замедляют процессы ремоделирования сердца, положительно влияют на агрегационные свойства тромбоцитов и показатели вязкости крови.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации ВНОК. 2008; с. 512.
2. Стуров Н.В., Максимкин Д.А. Применение изосорбид-5-мононитрата при ИБС: актуальны ли нитраты сегодня? Трудный пациент. 2006; 5.
3. Мазур И.А. ИБС. Дисфункция эндотелия и роль нитратов в лечении больных. Болезни сердца и сосудов. 2006; 25–32.
4. Гиляревский С.Р. Применение нитратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: границы доказательного и реальная практика. Сердце. 2004; 3 (3): 150–5.
5. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. Cardiovasc Drug Rev 1999; 17: 115–33.
6. Evangelista S. Антиатеросклеротическое действие ингибиторов АПФ. По мат. конгресса 1–2 июля 2005 г., Афины, Греция. Cons. Med. 2007; 5: 24–6.
7. Borgbi C, Ambrosioni E. The role of zofenopril in the treatment of cardiovascular diseases. Milano, 2001.
8. Шляхто Е.В. и соавт. Противоишемическое, антиагрегантное и сосудистое действие иАПФ зофеноприла в эксперименте. Системные гипертензии. 2006; 2: 39–45.
9. Kader KN, Akella R, Ziats NP et al. eNOSoverexpressing endothelial cells inhibit platelet aggregation and smooth muscle cell proliferation in vitro. Tissue Eng 2000; 6 (Suppl. 3): 24151.

Основы оптимального выбора среди взаимозаменяемых лекарственных средств при лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Т.К.Чернявская
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме

В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрировано более 17 тыс. лекарств. Подавляющее большинство из них – препараты-генерики, или воспроизведенные лекарственные средства (ЛС). Практикующий врач ежедневно сталкивается с проблемой взаимозаменяемости ЛС одной клинической группы или среди препаратов, имеющих одинаковое химическое, но разные торговые наименования. Можно ли подобные препараты считать полностью эквивалентными оригинальным? Для доказательства фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентности ЛС проводятся соответствующие, хотя и немногочисленные, исследования. Их результаты демонстрируют различные данные о степени «похожести» препаратов. В то же время в совместном заявлении Международной фармацевтической федерации и Международной федерации фармацевтических производителей и ассоциаций 2000 г. указано, что замена оригинального ЛС на воспроизведенное должна проводиться только в случае, если последнее соответствует принятым международным стандартам, включая биоэквивалентность, с целью обеспечения качества всех препаратов на рынке и максимальной результативности лечения пациентов. Таким образом, только данные доказательной медицины могут обеспечить оптимальный выбор тактики использования средств лечения пациентов.

Ключевые слова: оригинальные лекарственные препараты, генерики, β -адреноблокаторы, взаимозаменяемость, бисопролол.

Principles of optimal choice among interchangeable drugs in the treatment of cardiovascular diseases

Т.К.Чернявская

Summary

More than 17 thousand drugs have been registered in the Russian Federation for today. The vast majority of them is generics or reproduced drugs. The practitioner each day faces the problem of interchangeability of drugs from one clinical group or among the drugs having the same chemical name, but different trade names. Can such drugs be considered fully equivalent to the original ones? Respective, even if few, studies are under way to provide evidence for the pharmaceutical, biological, and therapeutic equivalence of drugs. Their results demonstrate various data on the similarity of medicines. At the same time, the 2000 joint declaration of the International Pharmaceutical Federation and the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations states that the original drug must be substituted for reproduced one only if the latter meets the accepted international standards, including its bioequivalence, in order to ensure the quality of all commercially available medicines and the maximum effectiveness of treatment. Thus, only data of evidence-based medicine can provide the optimal choice of agents for patient treatment.

Key words: original drugs, generics, β -adrenoblockers, interchangeability, bisoprolol.

Сведения об авторе

Чернявская Татьяна Константиновна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии Московского факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ.

Современный уровень фармакологии в кардиологии предоставляет врачу реальные возможности лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрирована достоверная возможность лекарственных средств (ЛС) предупреждать возникновение осложнений ССЗ, продлевать жизнь и повышая ее качество у больных с соответствующей патологией [1, 2]. Однако необходимо помнить, что практически все значимые результаты в клинических исследованиях были получены при использовании оригинальных препаратов, которые являются «первые синтезированными и прошедшими полный цикл доклинических и клинических испытаний лекарственными препаратами, активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок» [3, 4]. Основное ограничение в повсеместном использовании оригинальных ЛС – их высокая стоимость. При этом цена оригинальных и неоригинальных (воспроизведенных) ЛС может существенно различаться.

Учитывая широкий ассортимент ЛС на российском рынке и необходимость адекватного выбора, весьма актуальна проблема взаимозаменяемости ЛС как в рамках класса препарата, так и в категории МНН. Ежедневно практикующие врачи вынуждены выбирать из множества «одинаковых» препаратов один, а зачастую и заменять один препарат другим, надеясь, что это не приведет к ухудшению результатов лечения. Однако, как показывает практический опыт, медицинские работники в нашей стране плохо в этом ориентируются.

По результатам проведенного опроса о существовании на фармацевтическом рынке оригинальных препаратов и генериков знают 60% врачей, 75% провизоров и 20% потре-

бителей [5]. При этом осведомленность врачей и пациентов о воспроизведенных ЛС, как правило, хуже, чем об оригинальных. В то же время Всемирная организация здравоохранения еще в 2004 г. приняла резолюцию, провозгласившую безопасность лечения как приоритетную задачу [3]. В этой резолюции главный акцент сделан на право пациента знать все о своем заболевании, методах его лечения, наличии различных вариантов лечения, а также на необходимости получения информированного согласия больного на медикаментозное лечение. Информированное согласие предполагает обязательное разъяснение пациенту различий между «одинаковыми» ЛС. В ходе активного проспективного мониторинга был проведен опрос пациентов об основных источниках информации о безопасности ЛС. Пациентам были заданы вопросы относительно получения информации о ЛС и о возможных осложнениях их применения. В одном из вопросов было предложено назвать источник информации о ЛС, наиболее часто используемый пациентами (см. рисунок). Согласно ответам респондентов менее 1/3 получали информацию от врача, назначившего лечение [3]. Таким образом, информация, имеющаяся у пациентов, не является полной и достаточной для проведения осознанного выбора ЛС.

В проблеме взаимозаменяемости ЛС наиболее важны два вопроса: возможна ли замена одного препарата другим того же класса и возможна ли замена оригинального препарата генериком по экономическим соображениям?

К проблеме замены препаратов внутри одной группы многие практикующие врачи, исследователи и ученые относятся крайне осторожно, предполагая, что такие препараты могут существенно отличаться по фармакологическим эффектам. Препараты внутри одной группы могут

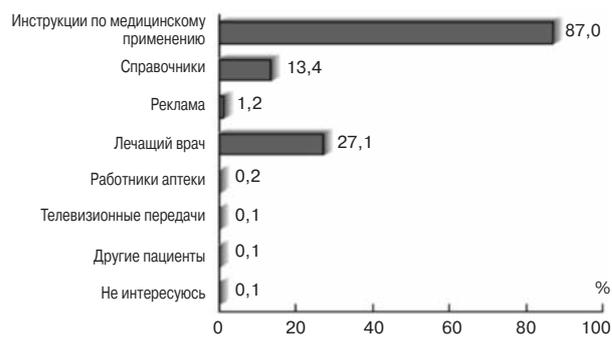
иметь принципиальные различия по химической структуре, продолжительности действия, дозам, особенностям фармакокинетики и фармакодинамики и другим важным характеристикам. Так, например, некоторые β -адреноблокаторы (БАБ) обладают более длительным периодом полувыведения и могут назначаться 1 раз в день, а некоторые – до 4–6 раз в день. Кроме того, при назначении БАБ безусловное предпочтение следует отдавать препаратам селективного действия, поскольку они, не уступая по эффективности не-селективным БАБ, существенно реже дают нежелательные эффекты.

В этой связи следует отметить, что бисопролол относится к высокоселективным БАБ; избирательность его действия в отношении β_1 -рецепторов существенно превосходит селективность метопролола и атенолола, он не обладает собственной симпатомиметической активностью. Период полувыведения бисопролола составляет 10–12 ч, это позволяет назначать его 1–2 раза в день. Прием пищи не влияет на фармакокинетику бисопролола, поэтому его можно назначать как до, так и после еды. Дисфункция почек практически не влияет на концентрацию бисопролола в крови, лишь при выраженной почечной недостаточности требуется коррекция дозы [6, 7].

Клиническая эффективность БАБ не всегда одинакова. Безусловно, препараты одного класса обладают очень похожими свойствами, однако иногда между ними могут выявляться весьма существенные различия по основным и побочным действиям. Так, например, из более чем 15 БАБ лишь 4 (бисопролол, метопролол сукцинат пролонгированного действия, карведилол и небиволол) доказали свою способность улучшать прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью. В то же время имеются данные о существенных различиях влияния БАБ на гемодинамические показатели. Двойное слепое рандомизированное исследование BISOMET показало, что бисопролол и метопролол одинаково снижают артериальное давление (АД) в покое, однако бисопролол значительно превосходит метопролол по влиянию на систолическое АД (САД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) при физической нагрузке [8], поэтому бисопролол предпочтительнее метопролола при лечении АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией. При этом остаточный эффект бисопролола через 24 ч по отношению к 3-часовому его уровню (86–93%) был выше, чем у метопролола (53–66%). Очевидно, что однократный прием 10 мг бисопролола гарантирует статистически значимое снижение среднего дневного и среднего ночного АД с плавным его снижением в течение суток, сохранением суточного ритма АД и надежным снижением ЧСС на фоне физической нагрузки в течение суток после приема препарата. Таким образом, бисопролол эффективнее метопролола при лечении АГ, особенно у пациентов, ведущих активный образ жизни [8]. Кроме того, сравнительные исследования показали, что бисопролол эффективнее атенолола у пожилых пациентов [8]. Интересные данные были получены в исследовании BIMS, где сравнивалась антигипертензивная эффективность бисопролола и атенолола у курильщиков [9]. Бисопролол и атенолол оказались эффективными в 80 и 52% случаев соответственно. В сравнительных исследованиях с использованием суточного мониторирования АД (СМАД) также выявлено, что эффективность бисопролола в течение 24 ч выше, чем у других назначаемых один раз в сутки препаратов (например, атенолола).

Одним из существенных особенностей БАБ является то, что они служат средством выбора в лечении различных форм нарушения сердечного ритма, в частности наджелудочковых и желудочковых аритмий. БАБ эффективны при всех состояниях, сопровождаемых увеличением частоты синусового ритма (ишемия, стресс, тиреотоксикоз). В соответствии с современными кардиологическими рекомендациями одной из основных задач лечения больных с постоянной формой фибрилляции предсердий является контроль ЧСС. В этом случае БАБ эффективно уменьшают частоту сокращений желудочков за счет увеличения рефрактер-

Результаты опроса пациентов, проведенного в рамках активного проспективного мониторинга безопасности на базе поликлиник. Популярность различных источников информации о ЛС.



ного периода атриовентрикулярного соединения. Достижение и постоянное поддержание нормальной частоты сердечного ритма гарантирует пациентам с мерцательной аритмией высокое качество жизни, такое же как и при постоянном поддержании синусового ритма с помощью других антиаритмических препаратов. При сравнении эффективности антиаритмического препарата III класса соталола и бисопролола в поддержании синусового ритма у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией после кардиоверсии оказалось, что в течение года частота рецидивов аритмии составляла 41% в группе соталола и 42% в группе бисопролола. В то же время на фоне лечения соталолом в 3,1% случаев развилась желудочковая тахикардия типа «пируэт», а бисопролол не оказывал проаритмогенного действия. Таким образом, бисопролол, не уступая соталолу по эффективности, оказался более безопасным [12].

Результаты другого сравнительного исследования атенолола, метопролола тартрата и бисопролола у пациентов с АГ и сопутствующим сахарным диабетом и/или хронической обструктивной болезнью легких показано преимущество бисопролола. Пациенты были рандомизированы на три группы: 1-я получала атенолол 25 мг дважды в сутки, 2-я – метопролола тартрат 25–50 мг дважды в сутки, 3-я – бисопролол 5–10 мг/сут. Обследование проводилось в начале терапии и через 8 нед. Пациентам измеряли клиническое АД, проводили СМАД, оценивали качество жизни по шкале DISS Disability. Также определяли содержание глюкозы крови и оценивали параметры функции внешнего дыхания. У пациентов всех групп на фоне терапии БАБ произошло достоверное снижение АД и ЧСС. Однако через 2 ч после приема атенолола и метопролола тартрата выявлялось достоверное повышение концентрации глюкозы крови и снижение скорости выдоха за 1 с. Только в группе бисопролола данные параметры оставались неизменными. При изучении качества жизни было выявлено, что атенолол ухудшал показатели по подшкалам «работа» и «социальная жизнь», метопролол – по подшкале «работа», тогда как бисопролол улучшал оба параметра [29]. Более того, бисопролол продемонстрировал способность улучшать церебральную перфузию и эректильную функцию у мужчин с АГ [13, 14].

Наши данные показывают, что у пациентов с АГ, перенесших ИМ, использование в качестве препарата выбора бисопролола (Бидоп, Гедеон Рихтер) в сравнении с атенололом и метопролола тартратом, позволяет оптимизировать параметры суточного профиля АД и ЧСС и достичь наибольшей толерантности к физической нагрузке. В среднем ее прирост через 7 дней регулярных дозированных физических нагрузок составил $25,7 \pm 3,3$, $35,7 \pm 2,9$ и $32,8 \pm 3,6$ % прироста в группах атенолола, бисопролола (Бидоп, Гедеон Рихтер) и метопролола тартрата соответственно. Наибольшим приростом толерантности к физической нагрузке был у получающих бисопролол (Бидоп, Гедеон Рихтер). Что касается динамики АД, то следует отметить, что лечение пациентов с АГ, перенесших острый инфаркт миокарда, во всех группах привело к нормализации среднего суточного АД, а также

средних максимального и минимального САД в ночное и дневное время. Однако в группе бисопролола (Бидоп, Гедон Рихтер) оказались наилучшими показатели средних цифр АД, характеризуемые наименьшим его подъемом и падением в течение суток, в то время как в группе ателолола были выявлены наиболее высокие максимальные и низкие минимальные значения САД и ДАД. Более того, только пациенты, получающие терапию бисопрололом (Бидоп, Гедон Рихтер), обладали оптимальным суточным профилем АД, будучи дипперами и имея степень ночного снижения АД от 10 до 15%, в то время как получающие другие БАБ относились к категории нондипперов и снижали ночной уровень АД менее чем на 10% [15]. Таким образом, в связи с существенной разницей в клинической эффективности, переносимости и безопасности лечения замена препаратов внутри класса желательна, если есть четкие и убедительные научные доказательства их сопоставимой эффективности и безопасности при длительном применении [16–19].

Вернемся к проблеме замены оригинальных препаратов генериками и выбора оптимального ЛС в клинической практике. Следует отметить, что данная проблема актуальна во всем мире. Использование генерических средств, биоэквивалентных брендам, может существенно снижать затраты на рецептурные ЛС. Однако среди врачей и пациентов существует беспокойство, что бренды клинически эффективнее генериков. В 2008 г. в журнале JAMA были опубликованы результаты метаанализа терапевтической эквивалентности ряда оригинальных ЛС и генериков, используемых в кардиологии [20]. Были проанализированы и суммированы доказательства сравнения клинической эффективности генерических и брендовых препаратов, используемых в лечении ССЗ, и оценка мнений авторов публикаций по этому вопросу. Систематический поиск данных проводился в рамках рецензируемых публикаций с помощью систем MEDLINE, EMBASE и системы международных тезисов по ЛС (International Pharmaceutical Abstracts) с января 1984 г. по август 2008 г. Для анализа отбирали научные исследования по сравнению генерических и брендовых сердечно-сосудистых препаратов, где клиническая эффективность и безопасность были приняты в качестве конечных точек. Всего было проанализировано 47 статей, затрагивающих исследование 9 групп сердечно-сосудистых препаратов, из которых 38 (81%) были рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ). Клиническая эквивалентность была выявлена в 7 из 7 РКИ (100%) по БАБ, в 10 из 11 (91%) по диуретикам, в 5 из 7 (71%) по блокаторам кальциевых каналов, в 3 из 3 (100%) по антиагрегантам, в 2 из 2 (100%) по статинам, в 1 из 1 (100%) по ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и в 1 из 1 (100%) по α -адреноблокаторам. Среди препаратов с узким терапевтическим индексом клиническая эквивалентность была показана в 1 из 1 РКИ (100%) по антиаритмикам 1 класса и в 5 из 5 РКИ (100%) по варфарину. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии доказательств превосходства оригинальных ЛС над генерическими. В то же время, несмотря на то, что доказательные данные не подтверждают мнение о преимуществах брендовых препаратов, применяемых при сердечно-сосудистой патологии, над генерическими средствами, значительное число авторов выступают с осторожностью на тему возможной взаимозаменяемости брендов генериками.

Основной причиной недоверия к генерикам становится недостаток информации и убежденности специалистов в терапевтической эквивалентности различных препаратов. В нашей стране данная проблема особенно остра, поскольку на российском рынке имеется множество разнообразных генериков одного и того же ЛС. При этом многие специалисты отмечают у ряда генериков низкое качество, недостаточную эффективность и высокую частоту побочных эффектов. [3, 24–27]. Необходимость определения терапевтической эквивалентности того или иного генерика оригинальному препарату признана многими исследователями [21–23]. Это связано с тем, что очень часто данные, получен-



ные при исследовании эффективности и безопасности оригинального препарата, автоматически переносятся на любой генерик без учета проведенных дополнительных исследований. В то время как для доказательства терапевтической эквивалентности требуется проведение клинического изучения генерика с выполнением сравнительных клинических исследований с оригинальным препаратом с целью изучения его эффективности и безопасности.

Хотя часто мнения о том, всегда ли зарегистрированный генерик соответствует по эффективности и безопасности оригинальному препарату, бывают прямо противоположны. Так, сравнение эффективности оригинального бисопролола и его генерика (Бисогаммы) в одном исследовании не выявило никаких отличий, в другом же исследовании было показано, что оригинальный бисопролол достоверно более эффективен, чем тот же самый генерик [28]. Для обеспечения одинакового антигипертензивного эффекта потребовались более высокие дозы генерика и более частый перевод пациентов на комбинированную терапию ($p=0,04$), а суммарные затраты для обеспечения эквивалентного антигипертензивного эффекта при использовании оригинального бисопролола оказались ниже, чем генерического. По нашим данным, оригинальный препарат бисопролола оказался полностью терапевтически эквивалентен воспроизведенному препарату (Бидоп, Гедеон Рихтер). Так, в группе пациентов с АГ 1–2-й степени целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. достигли 72% получавших оригинальный бисопролол и 72,5% получавших Бидоп. При этом дозы бисопролола, необходимые для нормализации АД, составили 9,5 мг для оригинального препарата и 9,3 мг для Бидопа. Перевод на комбинированное лечение потребовался у 34% получавших оригинальный бисопролол и у 33% получавших Бидоп. Побочных эффектов не возникло за 16 нед наблюдения ни в одной группе пациентов. При одинаковой терапевтической эффективности стоимость терапии Бидопом оказалась ниже.

Таким образом, среди генерических препаратов, несомненно, есть качественные эквиваленты оригинальных, которые могут использоваться врачами и пациентами для снижения стоимости лечения без снижения эффекта.

Заключение

Доказательная медицина является основой современных знаний, касающихся лечения любых заболеваний, особенно характеризующихся максимальной социальной значимостью (высокой распространенностью и плохим прогнозом жизни) большой группы пациентов. Очевидно, что ССЗ относятся к этой категории. Современная клиническая фармакология предоставляет практическому врачу огромный выбор методов лечения и конкретных лекарственных препаратов, доказанность действия которых очень сильно различается. С одной стороны, существуют препараты, способные предотвратить смерть больного, с другой стороны, имеется гораздо больше лекарств, не имеющих строгих доказательств эффективного воздействия не только на отдаленные исходы болезни, но даже и на текущее состояние больного. Врачу-клиницисту необходимо ежедневно преодолевать трудности выбора ЛС, который должен базироваться на знаниях основ доказательной медицины. Пациент также имеет право участия в выборе методов и средств лечения на основе информации, полученной от врача-специалиста. Для врачей было бы неверно ограничивать пациентов от участия в данном выборе, полностью принимая всю ответственность за назначенное лечение на себя и нивелируя значимость информированного согласия пациента. Только полная осведомленность о доказательствах приоритетности того или иного ЛС и совместное равноправное участие врача и пациента в выборе тактики и средств лечения позволяет в полной мере использовать арсенал современной доказательной медицины и применять эффективную терапию.

Литература

1. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний: данные доказательной медицины и реальная клиническая практика. *Рос. кардиол. журн.* 2001; 4: 8–11.
2. Volpe M, Alderman M, Furberg C et al. Beyond hypertension. Toward guide-lines for cardiovascular risk reduction. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1068–74.
3. Наливкин КИ, Овчинникова ЕА, Язудина РИ. Проспективное мониторирование безопасности фармакотерапии амбулаторных больных. *Ремедиум.* 2007; 7.
4. Fischer MA, Avorn J. Economic implication of evidence-based prescribing for hypertension. *JAMA* 2004; 291 (15): 1850–6.
5. Хрустичкая ЛБ. Медицинские новости. 2007; 12: 34–8. b.
6. Brode OE. The pharmacology of bisoprolol. *Rev Contemp Pharmacother* 1997; 8: 21–33.
7. Leopold G, Kutz K. Bisoprolol: pharmacokinetic profile. *Rev Contemp Pharmacother* 1997; 8: 35–43.
8. Neutel JM, Smith D, Ram VS et al. Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black and nonblack) using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Cardiol* 1993; 72: 41–6.
9. Bubtel FR, Berglund G, Anderson OK et al. Smoking status and cardioselective beta-blockade antihypertensive therapy: the Bisoprolol International Multicentre Study (BIMS). *J Hypertens* 1986; 4: 144–6.
10. Neutel JM, Smith D, Ram VS et al. Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black and nonblack) using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Cardiol* 1993; 72: 41–6.
11. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Europ J Heart Failure* 2005; 7 (4): 631–9.
12. Plewan A, Lehmann G, Ndrepera G et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation; sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J* 2001; 22: 1504–10.
13. Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate infarction prevention (BIP) Study Group. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1237.
14. Owada A, Suda S, Hata T et al. The effect of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 305–16.
15. Чернявская Т.К. Динамика толерантности к физической нагрузке в ответ на оптимизацию выбора бета-блокатора у пациентов с сердечной недостаточностью NYHAIII–IV и скрытой бронхообструкцией. *РМЖ. Кардиология.* 2011; 19 (4): 257–62.
16. Furberg CD, Herrington DM. Are drugs within a class interchangeable. *Lancet* 1999; 354: 1202–4.
17. Furberg CD, Pitt B. Are All Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Interchangeable. *JACC* 2001; 37: 1456–60.
18. Kessler DA, Rose JL, Temple RJ et al. Therapeutic-Class Wars – Drug Promotion in a Competitive Marketplace. *N Engl J Med* 1994; 331: 1350–4.
19. Orellana C. Germany brings in generic-drug plan in a bid to cut costs. *Lancet* 2002; 359: 862.
20. Kesselheim AS et al. *JAMA* 2008; 300 (21): 2514–26.
21. Марцевич С.Ю., Кутушенко Н.П., Деев А.Д. Как практическому врачу разобраться в многообразии генериков. *Рос. кардиол. журн.* 2005; 1: 67–9.
22. Diamond BI, Albercht JW. Medical and psychiatric implications of generic drugs. *Psychopathology* 1987; Suppl. 1: 92–8.
23. Meyer GF. History and regulatory issues of generic drugs. *Transplantation Proceedings* 1999; 31 (Suppl. 3A): 10S–2S.
24. Марцевич С.Ю., Кутушенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолитецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваск. тер. и профилактикт.* 2004; 4: 77–82.
25. Герасимов В.Б., Лукьянов С.В. Еще раз к вопросу о дженериках. *Фармацевтический вестн.* 2004; 18: 339.
26. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов дженериков в кардиологии: реалии и возможности. *Рац. фармакотер. в кардиологии.* 2005; 1: 13–8.
27. Марцевич С.Ю., Кутушенко Н.П., Деев А.Д. Как практическому врачу разобраться в многообразии дженериков. *Рос. кардиол. журн.* 2005; 1: 67–9.
28. Марцевич С.Ю., Толтыгина С.Н., Шилова Е.В. и др. Препараты бисопролола в сравнительном исследовании эффективности и переносимости оригинального препарата и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Кардиоваск. тер. и профилактикт.* 2007; 6: 16–7.
29. Janka HU et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and haemoglobin A1c in non-insulin dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 11): 96.

Сравнительная эффективность периндоприла А и телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением

С.В.Недогода, А.А.Ледяева, Е.В.Чумачок, В.В.Цома, Г.Г.Мазина, А.С.Саласюк, И.Н.Барыкина
ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ

Резюме

Целью исследования стала оценка антигипертензивной эффективности и влияния на основные факторы сердечно-сосудистого риска периндоприла А и телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением.

Материалы и методы. В простое слепое рандомизированное сравнительное исследование были включены пациенты, не принимавшие гипотензивные препараты или после 2-недельного «отмывочного» периода. Пациенты были рандомизированы «методом конвертов» на 2 группы (по 30 человек в каждой). Пациенты 1-й группы принимали периндоприл А (Престариум А, Сервье) 10 мг/сут, 2-й группы – телмисартан (Микардис, Берингер Ингельхайм) 80 мг/сут на протяжении 24 нед. Суточное мониторирование артериального давления проводили на аппарате «SpaceLabs 90207» (США), измерение скорости – с помощью компьютеризированного устройства Colson. Индекс augmentation и центральное давление в аорте определяли на приборе SphygmoCor. Эхокардиографическое исследование проводили на приборе ALOKA prosound L7 premier по стандартной методике.

Результаты. Снижение суточного систолического и диастолического артериального давления на периндоприле А составляло 15,2 и 18,1% против 9,6 ($p<0,05$) и 12,5% на телмисартане. Периндоприл А в большей степени уменьшал толщину миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка, чем телмисартан – соответственно на 5,3 и 14,3% против 1,7 и 9,5% ($p<0,05$). Периндоприл А снижал скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке на 28,9% и на каротидно-радиальном – на 25,8% против 23,7 и 20,1% ($p<0,05$) на телмисартане. Индекс augmentation и центральное давление в аорте снижались на фоне терапии периндоприлом А соответственно на 17,4% и 7,5%, а на телмисартане – на 9,8% и 4,2% ($p<0,05$). Принципиально важным для пациентов с АГ и ожирением является выявленное снижение уровня лептина крови при терапии периндоприлом А на 29,7% против 14,2% на телмисартане ($p<0,05$).

Заключение. Периндоприл А в наибольшей степени подходит для лечения АГ при ожирении, так как не только эффективнее телмисартана снижает АД, но и оказывает более благоприятное влияние на широкий спектр факторов риска сердечно-сосудистых осложнений при таком сочетании патологий (от нормализации липидного и углеводного обмена до улучшения антропометрических показателей).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, периндоприл А.

The efficacy of perindopril A versus telmisartan in obese hypertensive patients

SV.Nedogoda, AA.Ledyayeva, EV.Chumachok, VV.Tsoma, GG.Mazina, AS.Salasyuk, IN.Barykina

Summary

Aim: to evaluate the antihypertensive efficacy and influence of perindopril A and telmisartan on major cardiovascular risk factors in obese hypertensive patients.

Subjects and methods. A simple blind randomized comparative trial enrolled patients who had not taken antihypertensive agents or after a 2-week drug-free period. The patients were randomized by an envelope method to 2 groups (each included 30 persons). Group 1 took perindopril A (Prestartium A, Servier) 10 mg/day; Group 2 received telmisartan (Micardis, Boehringer Ingelheim) 80 mg/day for 24 weeks. Blood pressure (BP) was monitoring used a SpaceLabs 90207 system (USA) for 24 hours, velocity by a Colson computed device. Aortic augmentation index and central aortic pressure were determined by a SphygmoCor system. Echocardiographic study was conducted on an ALOKA prosound L7 premier machine by the standard procedure.

Results. The reduction in daily systolic and diastolic BP in the patients on perindopril A was 15,2 and 18,1% versus 9,6 ($p<0,05$) and 12,5% in those on telmisartan, respectively. Perindopril A decreased myocardial thickness and left ventricular mass index to a greater extent than telmisartan [by 5,3 and 14,3% versus 1,7 and 9,5%, respectively ($p<0,05$)]. Perindopril A, as compared with telmisartan, reduced carotid-femoral and carotid-radial pulse wave velocities by 28,9 and 25,8% versus 23,7 and 20,1%, respectively ($p<0,05$). During perindopril A therapy, aortic augmentation index and central aortic pressure fell by 17,4 and 7,5%, respectively while during telmisartan therapy, these decreased by 9,8 and 4,2%, respectively ($p<0,05$). Perindopril A versus telmisartan therapy showed reductions in blood leptin levels by 29,7 and 14,2%, respectively ($p<0,05$), which is of fundamental importance to obese hypertensive patients.

Conclusion. Perindopril A is to the greatest extent suitable for the treatment of hypertension in obesity as it is not only more effective than telmisartan in lowering BP, but also exerts a more positive effect on a wide spectrum of cardiovascular risk factors in the concurrence of the abnormalities (from normalized lipid and carbohydrate metabolism to improved anthropometric parameters).

Key words: essential hypertension, obesity, perindopril A.

Сведения об авторах

Недогода Сергей Владимирович – д-р. мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ Минздравсоцразвития РФ
Ледяева Алла Александровна – аспирант каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ Минздравсоцразвития РФ
Чумачок Елена Валерьевна – аспирант каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ Минздравсоцразвития РФ
Мазина Галина Геннадьевна – аспирант каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ Минздравсоцразвития РФ
Цома Вера Владимировна – канд. мед. наук каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ Минздравсоцразвития РФ
Ирина Николаевна Барыкина – канд. мед. наук каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ Минздравсоцразвития РФ

В последнее время в центре внимания находится группа пациентов, у которых повышение артериального давления (АД) происходит на фоне метаболического синдрома и ожирения [18, 24, 26, 33, 34]. Особенности патогенеза артериальной гипертензии (АГ) при ожирении являются:

- дисфункция эндотелия сосудов (избыток вазоконстрикторов и дефицит вазодилататоров (прежде всего оксида азота);
- повышение активности симпатoadреналовой системы – САС (высокий уровень лептина) [17];
- спазм сосудов [36] на фоне увеличения сердечного выброса;

- усиление реабсорбции натрия в канальцах нефрона (за счет гиперинсулинемии и сдвигания почек жировой тканью);
- задержка жидкости и гиперволемия;
- повышенное содержание натрия и кальция в стенке сосудов;
- ночное obstructивное апноэ [2–23, 25].

Естественно, что у подавляющего числа пациентов с АГ и ожирением имеется инсулинорезистентность (ИР). У этих больных также наблюдаются раннее поражение органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка – ГЛЖ, достаточно быстро приводящая к дисфункции миокарда, повышение жесткости крупных артерий, ги-

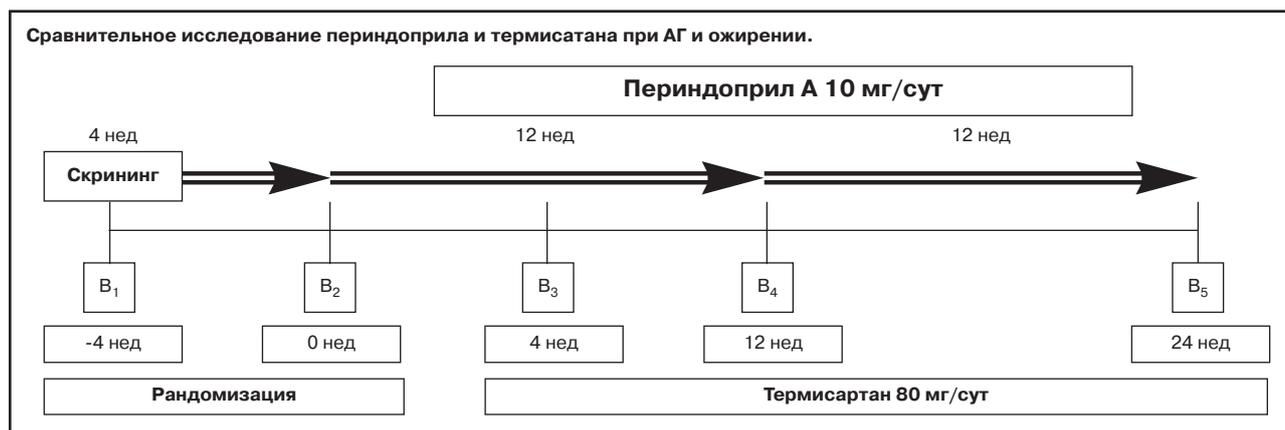


Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Периндоприл А 10 мг	Телмисартан 80 мг
Число пациентов	30	30
Возраст, лет	49,7±8,2	47,4±9,2
Длительность АГ	6,9±3,2	5,6±3,2
Мужчины/женщины	16/14	15/15
Курят/не курят	16/14	13/17
Отягощенный семейный анамнез по АГ и ИБС	17	17
Гиперхолестеринемия	26	24
Микроальбуминурия	18	17
ГЛЖ	29	27

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

пофилтрация в почках и микроальбуминурия). Типичными метаболическими нарушениями при АГ становятся нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) и мочевой кислоты (МК). Все эти особенности существенно влияют на выбор гипотензивного препарата для коррекции АД у больных с ожирением.

Считается, что при ожирении гиперактивация САС неизбежно приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [13–15]. Повышение уровня ангиотензина II (АТ II) способствует еще большей активации САС [7]. В последнее время именно активация ренин-ангиотензиновой системы жировой ткани считается ключевым фактором повышения АД при ожирении [13–15] вследствие увлечения экспрессии гена AGT mRNA более чем на 50% по сравнению с контрольной группой [28, 29]. Причем увеличение экспрессии наиболее выражено в висцеральной, а не в подкожной жировой ткани. Помимо того, что повышение уровня АТ II способствует повышению АД и задержке натрия [10], это приводит к усиленному росту адипоцитов [1], нарушению их дифференциации [6, 27] и прямой стимуляции выработки ими лептина [5]. Кроме этого, АТ II способствует повышению уровня ТГ, изменяя активность липолитических ферментов [28, 29] и прямо влияя на процессы липолиза в адипоцитах [2, 3, 28, 29, 32]. Исследования последних лет показывают, что блокада ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) способствует увеличению продукции адипонектина, который не только повышает чувствительность тканей к инсулину, но и уменьшает эндотелиальную дисфункцию и снижает уровень интерлейкина (ИЛ)-8, С-пептида, ТФНО [4, 11–15]. Еще одной важной особенностью сочетания АГ и ожирения является синергизм этих двух состояний по негативному влиянию на органы-мишени: почки [8, 16, 30], сердце [9, 31] и сосуды [19, 35].

Сегодня ингибиторы АПФ (ИАПФ) и сартаны считают наиболее перспективными классами антигипертензивных препаратов (АПТ) для коррекции АГ у пациентов с

метаболическим синдромом и ожирением [22, 24]. Однако немногочисленные рандомизированные клинические исследования, проведенные относительно этой категории пациентов, выявили существенные различия между препаратами внутри классов [10, 12].

Для пациентов с АГ и ожирением принципиально важно оценить влияние гипотензивных препаратов на адипокины, продуцируемые жировой тканью. Последняя сегодня рассматривается уже не как энергетическое депо, а как эндо- и паракринный орган, оказывающий гуморальное, протромбогенное и провоспалительное влияние на другие органы и системы организма. Среди более чем 50 адипокинов наибольшая роль в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний и состояний отводится резистину, грелину, висфатину, аполину, адипонектину, фактору некроза опухоли- α и ИЛ-6. Однако, безусловно, наиболее изученным и важным адипокином при ожирении является лептин – гормон, продуцируемый жировыми клетками и циркулирующий в крови в свободной и связанной формах. Через влияние на специфические рецепторы гипоталамуса лептин изменяет экспрессию нейропептидов, регулирующих потребление и расход энергии в организме. При ожирении развивается компенсаторная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина с развитием через механизм обратной связи лептинорезистентности (гиперлептинемии). Лептин обладает целым рядом эффектов, которые могут усугублять имеющиеся нарушения при АГ и ожирении (стимуляция САС, повышение скорости фиброза сердечной мышцы, усиление агрегации тромбоцитов, задержка натрия, усиление ИР).

Представляется клинически важным найти препарат «лидер», поскольку пациенту с сочетанием АГ и ожирения необходима не только нормализация АД, но максимально возможная коррекция всех других модифицируемых «традиционных» и «новых» факторов риска.

В настоящее время имеются единичные клинические исследования по эффективности различных режимов

Таблица 2. Динамика показателей СМАД при терапии периндоприлом А и телмисартаном

Показатель	Периндоприл Исходно/24 нед	Телмисартан Исходно/24 нед
САДс, мм рт. ст.	155,9±11,9/132,2±8,1	152,9±13,1/138,1±8,3
ДАДс, мм рт. ст.	98,9±9,1/81,1±6,2	97,1±9,4/84,9±6,6
ЧССс, мм рт. ст.	76,1±7,2/70,1±7,1	74,2±6,9/71,3±6,8
САДд, мм рт. ст.	164,8±13,6/135,2±11,5	157,2±14,1/142,5±13,9
ДАДд, мм рт. ст.	100,7±8,4/90,3±8,1	99,1±8,8/89,7±8,6
ЧССд, мм рт. ст.	78,6±6,9/71,5±6,6	76,2±6,3/74,4±6,1
САДн, мм рт. ст.	143,4±9,7/133,5±9,6	140,2±9,1/132,8±8,8
ДАДн, мм рт. ст.	91,5±6,9/85,7±6,8	88,1±6,5/83,9±6,3
ЧССн, мм рт. ст.	70,5±6,2/66,1±6,1	73,3±6,1/69,4±5,9
СУП САД, мм рт. ст./ч	18,7±2,6/14,7±2,3	18,1±2,9/14,7±2,6
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	14,9±2,3/12,1±2,2	14,1±2,8/12,9±2,6
Найт-пикер, %	10/0	15/0
Нон-диппер, %	40/10	40/10
Диппер, %	40/85	30/85
Овер-диппер, %	10/5	15/5

Примечание. СУП – скорость утреннего подъема; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 3. Динамика ЭхоКГ показателей при терапии периндоприлом А и телмисартаном

Показатель	Периндоприл Исходно/24 нед	Телмисартан Исходно/24 нед
ФВ, %	61,2±2,9/68,5±3,8	65,8±5,4/69,8±6,2
УИ, мл/м ²	40,1±2,7/44,1±2,9	39,8±2,8/43,4±2,9
СИ, л/мин/м ²	2,2±0,4/2,5±0,4	2,2±0,4/2,5±0,5
КДР, мм	46,3±2,1/45,1±2,1	46,9±2,2/45,2±2,1
КСР, мм	31,7±1,9/31,1±1,8	31,9±1,8/31,2±1,8
МЖП, мм	10,8±0,3/10,5±0,3	10,8±0,3/10,5±0,2
ЗСЛЖ, мм	10,53±0,41/9,97±0,39	10,14±0,42/9,96±0,41
ИММЛЖ, г/м ²	139,1±15,8/119,2±11,3	126,2±13,4/114,2±12,9
Е/А	0,84±0,04/0,95±0,04	0,87±0,04/0,94±0,04
ВИР, м/с	86,4±3,9/89,1±4,1	86,2±3,8/88,9±3,9
ДТ, м/с	201,9±13,8/208,9±13,9	202,3±13,1/207,7±13,4
Норма, %	15/30	15/30
КРЛЖ, %	25/20	25/20
КГЛЖ, %	35/30	35/30
ЭГЛЖ, %	25/20	25/20

Примечание. ВИР – время изоволюметрического расслабления; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИММЛЖ – масса миокарда ЛЖ; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; МЖП – межжелудочковая перегородка; СИ – суточный индекс; ФВ – фракция выброса; КРЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ; КГЛЖ – концентрическая гипертрофия ЛЖ; ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ; УИ – ударный индекс.

антигипертензивной терапии при АГ и ожирении. В этой связи было проведено сравнительное исследование антигипертензивной эффективности и влияния на основные факторы сердечно-сосудистого риска (в том числе лептин) двух несомненных лидеров в своих классах – ИАПФ периндоприла А и блокатора рецепторов АТ II телмисартана у пациентов с АГ и ожирением.

Материалы и методы

В клиническое исследование были включены 60 пациентов (31 мужчина и 29 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет включительно с индексом массы тела (ИМТ) более 27 кг/м². Нарушение толерантности глюкозы определяли при ее уровне в плазме крови натощак <7 ммоль/л и после

перорального приема 75 мг глюкозы ≥7,8 и <11,1 ммоль/л. Систолическое АД (САД), определенное методом Короткова, согласно критериям включения, должно было быть в положении сидя ≥140 мм рт. ст. и <160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) – ≥90 мм рт. ст. и <100 мм рт. ст.

В исследование допускалось включение пациентов, не принимавших гипотензивные препараты или после «отмывочного» периода, составлявшего 2 нед. Дизайн простого слепого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах представлен на рисунке. Пациенты были рандомизированы «методом конвертов» на 2 группы: 1-я принимала периндоприл А (Престариум А, фирма Сервье) в суточной дозе 10 мг, 2-я – телмисартан 80 мг на протяжении 24 нед. В каждой группе

Таблица 4. Изменение эластичности различных сосудов при терапии периндоприлом А и телмисартаном

Показатель	Периндоприл Исходно/24 нед	Телмисартан Исходно/24 нед
СПВ КФ, м/с	12,8±1,7/9,1±1,6*	12,2±1,7/9,3±1,4
СПВ КР, м/с	12,4±1,6/9,2±1,5*	11,9±1,6/9,5±1,4
Индекс аугментации, %	44,9±5,3/37,1±5,1*	43,4±5,2/39,1±5,1
Центральное давление в аорте, мм рт. ст.	141,8±5,5/131,1±5,3*	139,1±5,4/133,2±5,3
КИМ справа, мм	1,03±0,03/0,95±0,02*	1,03±0,03/0,96±0,02
КИМ слева, мм	1,04±0,03/0,97±0,02*	1,05±0,03/0,99±0,02

Примечание. КИМ – комплекс интима–медиа; СПВ КР – СПВ на каротидно–радиальном участке; СПВ КФ – СПВ на каротидно–фemorальном участке.

Таблица 5. Динамика биохимических показателей крови при терапии периндоприлом А и телмисартаном

Показатель	Периндоприл Исходно/24 нед	Телмисартан Исходно/24 нед
ОХС, ммоль/л	6,8±2,2/6,2±1,1	6,8±2,2/6,3±1,4
ЛПНП, ммоль/л	3,2±1,5/2,8±0,9	3,2±1,4/2,9±1,1
ТГ, ммоль/л	3,3±1,5/2,8±0,9	3,1±1,1/2,7±0,4
ЛПВП, ммоль/л	0,81±0,21/0,99±0,26	0,83±0,23/0,88±0,26
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,2±1,3/6,8±1,2	7,1±1,1/6,9±0,8
Глюкоза через 2 ч, ммоль/л	11,1±1,7/10,6±1,5	10,8±1,5/10,6±0,9
Hb _{A1c} , %	6,9±0,3/6,5±0,2	6,8±0,3/6,6±0,2
С-пептид натощак, нг/мл	2,93±0,61/1,96±0,27	2,91±0,62/2,19±0,31
С-пептид постпр., нг/мл	3,61±0,73/2,91±0,43	3,59±0,71/3,07±0,42
Лептин, нг/мл	27,3±4,3/19,2±3,6	26,7±4,3/22,9±3,9
ИРИ мЕд/мл	23,8±3,1/20,9±2,9	23,2±3,2/21,3±2,8
МК, ммоль/л	442±41/329±32	448±43/353±21
Креатинин, ммоль/л	144,4±27,2/85,1±14,9	112,6±13,1/81,1±12,3

Примечание. ИРИ – иммунореактивный инсулин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерин; Hb_{A1c}, % – гликированный гемоглобин.

пациентам были рекомендованы немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни и снижению массы тела (диета, повышение физической активности). Препараты для снижения массы тела ни в одной из групп не использовались. Все пациенты до включения в исследование подписывали информированное согласие, а сам протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), электрокардиографию (ЭхоКГ), исследование сосудистой эластичности и лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате «SpaceLabs 90207» (США). В дневные часы (7:00–23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (23:00–7:00) – каждые 30 мин. Использовалась специальная манжета для измерения АД у тучных пациентов.

Измерение скорости пульсовой волны (СПВ) осуществлялось с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудование, аналогичное таковому в исследовании Complior, который автоматически рассчитывал СПВ). Индекс аугментации и центральное давление в аорте определяли на приборе Sphygmocor.

ЭхоКГ проводили на приборе ALOKA prosound L7 premier по стандартной методике.

Уровень лептина в сыворотке крови определяли с использованием стандартных наборов фирмы DSL (США) иммуноферментным анализом. Уровень С-реактивного белка определяли с использованием стандартных наборов СРБ-ИФА-Бест (высокочувствительный).

Для определения количества жировых отложений использовался OMRON BF-306.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, использовали критерий Манна–Уитни. Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера, либо тест χ^2 в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$ (далее этот параметр использован при сравнении группы периндоприла А с другими вариантами лечения). Сравнение межгрупповой эффективности различных методов лечения проводилось с использованием теста Даннетта по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему ($\alpha = 5\%$).

Результаты исследования

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно не различались.

В табл. 2 представлена динамика изменений САД и ДАД по данным СМАД на различных вариантах лечения.

Оказалось, что периндоприл А эффективнее снижал величину суточного, дневного и ночного САД и ДАД, чем телмисартан. Так, снижение САДс и ДАДс на периндоприле А

составляло 15,2 и 18,1% против 9,6% ($p<0,05$) и 12,5% на телмисартане. Снижение САДд и ДАДд составило соответственно 17,9 и 15,3% против 9,3 и 9,4% ($p<0,05$) на телмисартане. Снижение САДн и ДАДн составило соответственно 6,9 и 6,3% против 5,2 и 4,7% ($p<0,05$) на телмисартане. Обращает на себя внимание, что по данным СМАД на терапии периндоприлом А во все исследуемые промежутки времени имело место достоверное уменьшение ЧСС, которое было достоверно большим, чем при терапии телмисартаном.

В табл. 3 представлена динамика изменений показателей ЭхоКГ функции сердца.

Периндоприл А в большей степени уменьшал толщину миокарда и ИММЛЖ, чем телмисартан – соответственно на 5,3 и 14,3% против 1,7 и 9,5% ($p<0,05$). Кроме этого, на периндоприле А было отмечено наиболее значительное улучшение показателя Е/А, характеризующего выраженность диастолической дисфункции, чем при терапии телмисартаном.

В табл. 4 представлена динамика изменений, характеризующих состояние сосудов эластичного, мышечного типа и амортизирующих сосудов.

Максимальное улучшение эластичности сосудов мышечного и эластичного типов было отмечено при терапии периндоприлом А, который снижал СПВ КФ на 28,9% и СПВ КР – на 25,8% против 23,7 и 20,1% на телмисартане. Еще большие различия наблюдались по влиянию препаратов на индекс аугментации и центральное давление в аорте, которые снижались на фоне терапии периндоприлом А соответственно на 17,4 и 7,5% и на телмисартане на 9,8 и 4,2% ($p<0,05$).

В табл. 5 представлена динамика изменений биохимических показателей.

Существенные различия между препаратами были выявлены по влиянию на показатели липидного, углеводного и пуринового обмена. При терапии периндоприлом А имело место достоверно большее снижение ОХС, ЛПНП, ТГ соответственно на 8,8% (7,4% на телмисартане), 12,5% (9,3% на телмисартане) и 15,2% (12,9% на телмисартане) на фоне повышения ЛПВП на 22,2% – 6% на телмисартане ($p<0,05$). Кроме этого, на терапии периндоприлом А имело место снижение уровня МК на 25,1% против 21,2% на телмисартане. Уменьшение уровня креатинина в группе на терапии периндоприлом А составило 41,1% против 27,0% на телмисартане ($p<0,05$).

Проводимая терапия приводила к различному снижению уровня глюкозы натощак и после нагрузки соответственно на 4,5 и 5,5% на периндоприле А, против 2,8 и 1,9% на телмисартане ($p<0,05$); уровня $Hb_{A1c,\%}$ на 5,8% на периндоприле А против 2,9% на телмисартане ($p<0,05$), С-пептида натощак и после нагрузки, ИРИ соответственно на 33,1, 19,3 и 12,2% на периндоприле А против 24,7%, 14,4% и 8,1% на телмисартане ($p<0,05$). Принципиально важным для пациентов с АГ и ожирением является выявленное снижение уровня лептина крови при терапии периндоприлом А на 29,7% против 14,2% на телмисартане ($p<0,05$).

В табл. 6 представлена динамика изменений ИМТ, показателя объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ) и процента жировых отложений на различных вариантах лечения.

При терапии периндоприлом А было отмечено снижение ИМТ, которое составило 6,4% против 3,8% ($p<0,05$) в группе телмисартана. ОТ/ОБ уменьшился на терапии периндоприлом А на 8,1 и 6,1% на телмисартане, а процент жировых отложений – на 17,8% против 11,2% ($p<0,05$).

Обсуждение результатов

Препаратами выбора для лечения АГ у больных с ожирением являются ИАПФ и сартаны, поскольку они обладают наиболее выраженным органопротективным действием, способны оказывать положительное влияние на углеводный и липидный обмен и снижать риск развития сахарного диабета. В том, что терапия периндоприлом А позволила достичь значительно лучшего контроля АД, нет ничего удивительного, поскольку известно, что в су-

Таблица 6. Динамика антропометрических показателей при терапии периндоприлом А и телмисартаном

Показатель	Периндоприл Исходно/24 нед	Телмисартан± Исходно/24 нед
ИМТ, кг/м ²	31,1±2,9/29,1±2,7	31,1±3,1/29,9±1,9
ОТ/ОБ	0,99±0,06/0,91±0,05	0,98±0,06/0,92±0,05
Жировые отложения, %	56,9±7,1/46,8±6,6	56,2±6,9/49,9±5,2

точной дозе 10 мг он наиболее эффективен у пациентов, не отвечающих на терапию другими ИАПФ или антагонистами рецепторов АТ II [12]. Кроме этого, высокая эффективность периндоприла А была подтверждена в российском исследовании ПРЕМИЯ, где 70% пациентов имели избыточную массу тела, и исследовании во Франции, где 1/3 пациентов имели ожирение [23]. Важным клиническим аспектом является то, что при терапии периндоприлом А не происходит активации САС. Более того, данные спектрального анализа [30] ритма сердца указывают на нормализацию симпатической активности. Подтверждением того, что препарат, уменьшая ИР, способен уменьшать ЧСС (показатель, который в условиях реальной клинической практики является косвенным маркером гиперактивации САС), стали результаты исследования ПРЕМИЯ, в котором на терапии периндоприлом А было отмечено урежение ЧСС на 6,1 уд/мин. Схожие данные были получены в нашем исследовании. Большая антигипертензивная эффективность телмисартана по сравнению с лосартаном также известна [28]. Поэтому в нашем исследовании сравнивали препараты-лидеры в своих классах, причем имеющие огромную доказательную базу применения при АГ.

Мощный кардио-, ангио- и нефропротективный эффекты периндоприла А хорошо доказаны и его преимущества перед телмисартаном в проведенном исследовании очевидны, но они лишь отчасти могут быть связаны с лучшим контролем АД при его применении. Значительный вклад в органопротекцию вносит влияние препарата на метаболические показатели, каждый из которых сам по себе (гиперлипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, гиперлептинемия) является мощным фактором риска сосудистых поражений.

Периндоприл А положительно влияет на показатели метаболизма углеводов и чувствительность периферических тканей к инсулину, что, вероятно, связано с прямым действием ИАПФ – снижением концентрации АТ II и повышением уровня в крови кинины, что особенно важно. АТ II является конкурентным антагонистом инсулина, а кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют ее окисление и снижают продукцию эндогенной глюкозы. ИАПФ способны также восстанавливать ранний пик секреции инсулина. АТ II непосредственно влияет на функцию эндотелия путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота (NO). При наличии ИР, когда образование NO-синтазы понижено, это может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению тонуса сосуда и развитию пролиферативных процессов в стенке сосуда. ИАПФ способны улучшать состояние функции эндотелия. Следовательно, уменьшение ИР благоприятно сказывается на липидном обмене. Лучшее влияние телмисартана на эти показатели по сравнению с другими сартанами связано с его влиянием на PPAR γ -рецепторы (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), что обеспечивает максимальный эффект среди сартанов на физиологические эффекты, регулируемые ими (клеточная дифференцировка, метаболизм липидов и углеводов, чувствительность жировой ткани к инсулину, дифференцировка адипоцитов и окисление жирных кислот).

Проведенное исследование подтвердило и тот факт, что ИАПФ периндоприл А положительно влияет на пуриновый обмен. Ранее было показано, что по способности снижать уровень МК он не уступает валсартану (уместно напомнить, что именно этот класс АГП считается эталонным урикозурического действия) [27].

Данные о способности периндоприла А уменьшать ИР однозначны [2]. В прямом сравнительном исследовании [8] были показаны его преимущества перед лозартаном по улучшению чувствительности к инсулину и уменьшению ИР у пациентов с ожирением. Схожие результаты были получены и в российском исследовании у пациентов с избыточной массой тела, где было отмечено снижение уровня как ИРИ и С-реактивного пептида натошак (22,8±2,9 и 19,7±2,3 мЕд/мл; 3,3±0,6 и 1,96±0,2 нг/мл) и особенно их концентраций в ответ на стимуляцию глюкозой во время проведения нагрузочного теста с глюкозой (108,1±26,9 и 83,3±28,8 мЕд/л; 8,0±2 и 3,96±0,7 нг/мл соответственно) после терапии периндоприлом А. Через 6 мес приема препарата отношение содержания инсулина к концентрации глюкозы в крови как интегральный показатель чувствительности организма к инсулину натошак и после нагрузки глюкозой уменьшилось (натошак 3,97±0,6 и 3,2±0,4; после нагрузки 17,96±4,06 и 8,91±2,05) [35].

Хорошо известно, что жировая ткань сама способна за счет выработки активных субстанций (адипокинов) вызывать выраженные кардиометаболические эффекты. Поэтому для АГП, применяемого для коррекции АД на фоне ожирения, чрезвычайно важно оказывать положительное влияние на эти субстанции. В нашем исследовании только периндоприл А оказал положительное влияние на ключевой в патогенезе ожирения адипокин – лептин. Ранее также было показано положительное влияние периндоприла А не только на лептин, но и на резистин и адипонектин [21, 22]. Более того, периндоприл А благоприятно влияет и на так называемые «новые» факторы риска [3, 9, 17, 20, 28, 31] сердечно-сосудистых осложнений. Причем считается, что многие из них обусловлены влиянием препарата на активность калликреин-кининовой системы и поэтому аналогичных эффектов при использовании сартанов добиться практически невозможно. К этому еще необходимо добавить принципиально важный факт, что при терапии периндоприлом А уменьшается уровень лептина, а при терапии телмисартаном – нет.

Проведенное исследование показывает, что именно периндоприл А в наибольшей степени подходит для лечения АГ при ожирении, поскольку не только эффективно снижает АД, но и влияет на широкий спектр факторов риска сердечно-сосудистых осложнений при таком сочетании патологий (от нормализации липидного и углеводного обмена до улучшения антропометрических показателей).

Выводы

1. Терапия периндоприлом А больных АГ с ожирением позволяет достичь лучшего контроля АД, чем при использовании телмисартана.
2. Кардио-, ангио- и нефропротекция при терапии периндоприлом А более выражена, чем при лечении телмисартаном пациентов с АГ и ожирением.
3. Периндоприл А в большей степени, чем телмисартан, улучшает показатели углеводного обмена, уменьшает ИР и воспаление у пациентов с АГ и ожирением.
4. Периндоприл А в наибольшей степени по сравнению с телмисартаном оказывает положительное влияние на один из ключевых адипокинов при ожирении – лептин.

Литература

1. Andrejak M et al. A double-blind comparison of perindopril and HCTZ-amiloride in mild to moderate essential hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 1991; 5: 185–92.
2. ВБблен L et al. Metabolic neutrality of perindopril: focus on insulin sensitivity in overweight patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 (6): 770–6.

3. Brasier A, Recinos A, Eledrisi M. Vascular Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor Principles of Molecular Cardiology. *Contemporary Cardiol* 2005; VI: 577–604.
4. Chen JMH, Heran BS, Wright JM et al. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD007187.
5. Dablot B et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
6. Derosa G, Cicero F et al. Perindopril and candesartan comparative efficacy and safety in type II diabetic hypertensive patients. *J Human Hypertens* 2003; 17: 433–5.
7. Ficek J, Kokot F, Chudek J et al. Influence of antihypertensive treatment with perindopril, pindolol or felodipin on plasma leptin concentration in patients with essential hypertension. *Horm Metab Res* 2002; 34: 703–8.
8. Fogari R et al. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 316–20.
9. Gabbani S. et al. Effects of perindopril on carbohydrate and lipoprotein metabolism in essential hypertension. *The Am J Med* 1992; 4 (2): 95–7.
10. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003; 41: 1281–6.
11. Giuntoli F, Huang SS, Wu TC et al. Combination of an ACE inhibitor and indapamide improves blood pressure control, but attenuates the beneficial effects of ACE inhibition on plasma adiponectin in patients with essential hypertension. *Circ J* 2009; 73: 2282–7.
12. Guo W, Turlapaty P, Shen Y et al. Clinical experience with perindopril in patients nonresponsive to previous antihypertensive therapy: a large US community trial. *Am J Ther* 2004; 11: 199–205.
13. Jandrain B et al. Long-term acceptability of perindopril in type II diabetic patients with hypertension. *Am J Med* 1992; 92: 91–4.
14. Jerums G, Allen T et al. Diabetic Nephropathy Study Group. Long-term renoprotection by perindopril or nifedipine in non-hypertensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabet Med* 2004; 21: 1192–9.
15. Krysiak R, Sierant M et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on plasma adipokine levels in normotensive patients with coronary artery disease. *Pol J Endocrinol* 2010; 61 (3): 280–6.
16. Krysiak R, Sierant M et al. The effect of perindopril and enalapril on plasma resistin levels in normotensive patients with coronary heart disease. *Pol J Endocrinol* 2010; 61 (6): 683–90.
17. Li Yuan, WANG Xiao-ming et al. Effects of perindopril on sICAM-1 and Fas/Apo-1 in peripheral blood of elderly patients with congestive heart failure. *Chinese Journal of Geriatric Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2004; 02: 112–6.
18. Lubel J Liver Disease and the Renin-angiotensin System: Recent Discoveries and Clinical Implications. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (9): 1327–38.
19. Ludwig DS. Childhood Obesity – The Shape of Things to Come. *N Engl J Med* 2007; 357: 2325.
20. Madej A, Buldak L et al. The effects of 1 month antihypertensive treatment with perindopril, bisoprolol or both on the ex vivo ability of monocytes to secrete inflammatory cytokines. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47 (11): 686–94.
21. Mathai M, Naik S et al. Selective reduction in body fat mass and plasma leptin induced by angiotensin-converting enzyme inhibition in rats. *Int J Obesity* 2008; 32: 1576–84.
22. Naik S, Nakamura T, Kawachi K et al. Effects of ARB or ACE-Inhibitor Administration on Plasma Levels of Aldosterone and Adiponectin in Hypertension. *Int Heart J* 2009; 50: 501–2.
23. Poggil, Renucci JF, Denolle T. Treatment of essential hypertension in general practice: an open-label study of 47351 French hypertensive patients treated for one year with perindopril. *Can J Cardiol* 1994; 10 (Suppl. D): 21D–24D.
24. Sharma AM, Piscbon T, Engeli S et al. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? *J Hypertens* 2001; 19: 667–74.
25. Sibm I et al. Normalization of structural cardiovascular changes during antihypertensive treatment with a regimen based on the ACE inhibitor perindopril. *Blood Press* 1995; 4: 241–8.
26. Toblli J, Cao G et al. Reduced cardiac expression of plasminogen activator inhibitor 1 and transforming growth factor 1 in obese Zucker rats by perindopril. *Heart* 2005; 91: 80–6.
27. Tykarski A et al. Comparison of the effects of the angiotensin II antagonists and ACE inhibitors on renal handling of uric acid in hypertensive patients. *Nephrol Dial transplant*. 1999; 14: A62
28. van Zuijlen PA. Angiotensin II receptor antagonists (AT1-blockers, ARBs, sartans): similarities and differences. *Netb Heart J* 2006; 14 (11): 381–7.
29. Wang XM, Li Y, Li HF, Liu F, Jia GL Effects of perindopril on soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with congestive heart failure. *Heart* 2002; 88: 417.
30. Yasuda G, K Hasegawa K et al. Perindopril effects on ambulatory blood pressure: relation to sympathetic nervous activity. *Am J Hypertens* 2004; 17: 14–20.
31. Ying Li, Song Yaoming et al. Effects of perindopril and candesartan on left ventricular remodeling and serum ET-1, IL-6 and MMP-9 levels in patients with chronic heart failure. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae* 2011; 6: 127–31.
32. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J et al. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001; 34: 745–50.
33. Yoshiji H, Kuriyama S, Kawata M et al. The angiotensin-I-converting enzyme inhibitor perindopril suppresses tumor growth and angiogenesis: possible role of the vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1073–8.
34. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. Государственное издательство медицинской литературы. М., 1963.
35. Мычка В.Б., И.Е.Чазова Применение периндоприла у больных мягкой умеренной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия*. 2002; 8: 36–41.
36. Недогода С.В. и соавт. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении. *Кардиоваск. тер. и профилактика*. 2009; 1: 88–98.

Особенности патогенеза артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом

Е.И.Красильникова^{1,2}, Е.И.Баранова^{1,2}, Я.В.Благосклонная²

¹ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздравсоцразвития России

²ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

Резюме

Изучение особенностей патогенеза артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с заболеваниями, входящими в понятие метаболического синдрома (МС), представляет не только теоретический интерес, но и имеет большое практическое значение. Установлено, что у лиц с туловищным ожирением АГ является наиболее часто встречаемым компонентом МС и возникает значительно раньше, чем выявляются нарушения липидного и углеводного метаболизма. Проведенные исследования показали, что больные с туловищным ожирением имеют существенные изменения со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, способствующие не только появлению столь характерного типа ожирения, но и принимающие непосредственное участие в развитии АГ. Установлено, что помимо нарушений центральных механизмов регуляции, симпатикотонии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в развитии АГ у больных туловищным ожирением немаловажное значение имеет функциональное состояние жировой ткани. Нарушения с ее стороны и развитие вследствие этого адипозопатии могут в ряде случаев стать первичной причиной АГ. При этом дисфункция адипоцитов может носить как генетически обусловленный, так и приобретенный характер. Расшифровка причин и механизмов развития АГ у пациентов с МС представляет особый интерес, так как позволит более целенаправленно решать вопросы профилактики и лечения этого заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический сердечно-сосудистый синдром, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гиперкортизолизм, адипозопатия.

The pathogenesis of essential hypertension in patients with metabolic syndrome

E.I.Krasilnikova, E.I.Baranova, Ya.V.Blagosklonnaya

Summary

To study the specific features of the pathogenesis of essential hypertension (EH) in patients with diseases entering the concept of metabolic syndrome (MS) are not only of theoretical interest, but also of great practical value.

In subjects with trunk obesity, EH has been ascertained to be a most common component of MS and occurs well before lipid and carbohydrate metabolic disturbances are detectable. The studies have shown that the patients with trunk obesity have significant hypothalamo-pituitary-adrenal changes that promote not only the appearance of this characteristic type of obesity, but also directly participate in the development of EH. In addition to impairments in central regulatory mechanisms, sympathicotonia, insulin resistance, and hyperinsulinemia, the functional state of adipose tissue has been ascertained to be of no small importance in the development of EH in patients with trunk obesity. Adipose tissue impairments and adiposopathy thereof may become a primary cause of the entire cascade of MS in a number of cases. Moreover, adipocytic dysfunction may be both genetically determined and acquired. The interpretation of the causes and mechanisms of EH in patients with MS is of particular interest as it will allow problems in the prevention and treatment of this disease to be solved in a more goal-directed way.

Key words: essential hypertension, metabolic cardiovascular syndrome, insulin resistance, hyperinsulinemia, hypercortisolism, adiposopathy.

Сведения об авторах

Красильникова Елена Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздравсоцразвития РФ, вед. науч. сотр. ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург.

E-mail: krasilnikova@bk.ru

Баранова Елена Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского ГМУ им. акад. И.П.Павлова, вед. науч. сотр. Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова

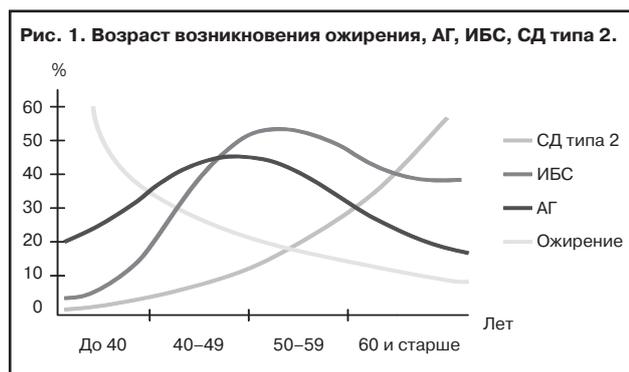
Благосклонная Янина Владимировна – д-р мед. наук, проф. вед. науч. сотр. Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова

Изучение механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) у различных когорт больных имеет большое практическое значение, так как позволяет выработать наиболее эффективную, патогенетически направленную тактику лечения. Согласно большим эпидемиологическим исследованиям, проведенным за последние годы, изолированное развитие АГ встречается чрезвычайно редко. Установлено, что у 30–75% больных гипертонической болезнью (ГБ) имеется ожирение или избыточный вес, несколько реже (18–50%) выявляются в различной степени выраженные нарушения

углеводного метаболизма, а при проведении специальных исследований до 60% больных АГ имеют нарушения липидного спектра крови [28, 30, 33, 37, 38, 40–44, 47, 50, 52, 55, 56]. При этом подчеркивается, что избыточный вес или ожирение, как правило, хронологически предшествуют развитию ГБ [1–3, 5, 6, 27].

В результате проведенных нами исследований установлено, что у 4880 больных, имевших заболевания, входящие в понятие метаболического сердечно-сосудистого синдрома (МС), наиболее ранним клиническим проявлением МС было ожирение, АГ, как правило, возникала в более позднем возрасте на фоне предшествующего ожирения. Клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС) возникали у большинства обследованных больных позднее, с пиком развития в возрасте 50–59 лет. Наиболее поздним компонентом МС являлся сахарный диабет (СД) типа 2, который, как правило, диагностировался после 40 лет, при этом его частота с возрастом нарастала (рис. 1).

Полученные данные позволяют предположить наличие тесных патогенетических связей между ожирением и АГ [1, 2]. Именно факт частого сочетания ожирения и АГ послужил поводом для внесения предложения, поддержанного многими учеными, считать, что первой ступенью развития МС является не только туловищное ожире-



ние, но и тесно связанная с ним АГ, что подчеркивает общность патогенеза этих заболеваний. Высказанные позиции основываются на результатах многочисленных исследований, свидетельствующих о том, что у больных с полным МС АГ встречается почти в 100% случаев, тогда как частота развития других компонентов МС – гипертриглицеридемия, снижение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови, а также нарушения углеводного гомеостаза – может значительно варьировать. Однако, не вступая в полемику относительно совершенства классификации МС, следует заключить, что, безусловно, существуют определенные особенности патогенеза АГ у лиц с туловищным ожирением, изучение которых представляет не только теоретический интерес, но и имеет существенное практическое значение [1, 11–13, 15, 16, 18].

Учитывая имеющиеся данные о чрезвычайно частом сочетании туловищного ожирения и АГ, можно предположить, что ряд патогенетических звеньев развития этих заболеваний являются общими, т.е. не только само ожирение, но и факторы, участвующие в его развитии, могут оказывать влияние на уровень АД. Что касается причин развития ожирения, то необходимо признать, что несмотря на большое количество проведенных исследований вопрос остается открытым. Не вызывает сомнения, что основной причиной возникновения избыточной массы тела являются нарушения пищевого поведения, ведущие к хроническому переяданию, что может быть следствием как изменения центральных механизмов регуляции (кора головного мозга, гипоталамус, центр аппетита, зрительный, обонятельный, вкусовой анализаторы), так и возникать в результате первичных особенностей функционирования висцеральной жировой ткани (в ряде случаев имеющих генетически обусловленную природу). При этом большое значение имеет физический термогенез (рис. 2) [7, 8, 21, 22, 24, 32, 57, 58].

Доказательством наличия тесных взаимосвязей между центральными механизмами регуляции и жировой тканью являются полученные нами данные, свидетельствующие о наличии у больных с туловищным типом ожирения снижения чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси к действию кортизола, что ведет к небольшому, но все же хроническому избытку секреции кортизола [7]. Установлено, что у больных с туловищным ожирением имеется достоверное увеличениеточной экскреции 17-гидроксикортикостероидов (17-НОС) – метаболитов кортизола – не только по сравнению с лицами контрольной группы, но и с больными с глутеофеморальным типом ожирения (рис. 3).

Кроме того, чрезвычайно важным представляется факт отсутствия подавления экскреции 17-НОС у больных с туловищным ожирением под влиянием 0,5 мг дексаметазона, в то время как у лиц контрольной группы и больных с глутеофеморальным ожирением даже такие малые дозы дексаметазона вызвали резкое угнетение синтеза адренкортикотропного гормона и, соответственно, экскреции метаболитов кортизола (см. рис. 3).

Известно, что кортизол стимулирует гормонозависимую липопротеиновую липазу (ЛПЛ) на капиллярах жировых клеток верхней половины туловища, брюшной стенки и висцерального жира (кортизолзависимая жировая ткань). В случае хронического избытка кортизола происходит активация ЛПЛ, в результате усиливается распад триглицеридов (ТГ), входящих в состав липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП), а в постпрандиальный период – и в хиломикрон (ХМ) и ремнанты ХМ; в результате этого высвобождаются жирные кислоты (ЖК), поступление которых в адипоциты приводит к повышенному синтезу нейтрального жира, развитию гипертрофии жировых клеток и столь характерного туловищного ожирения (рис. 4).

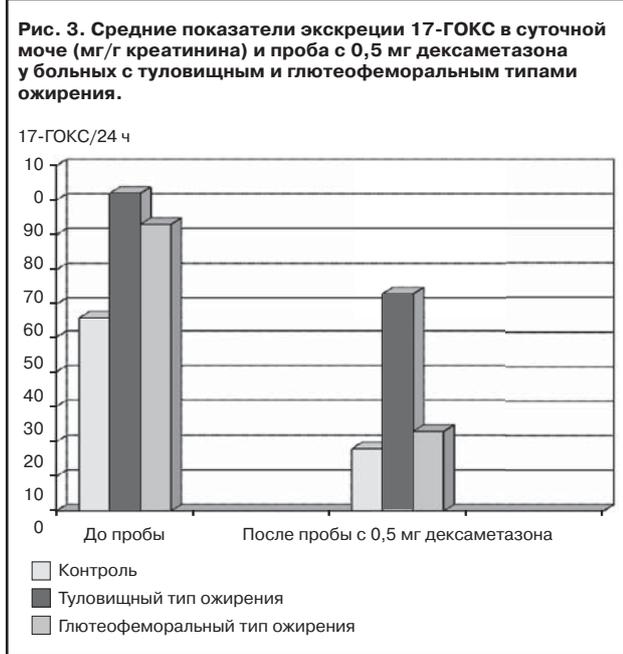
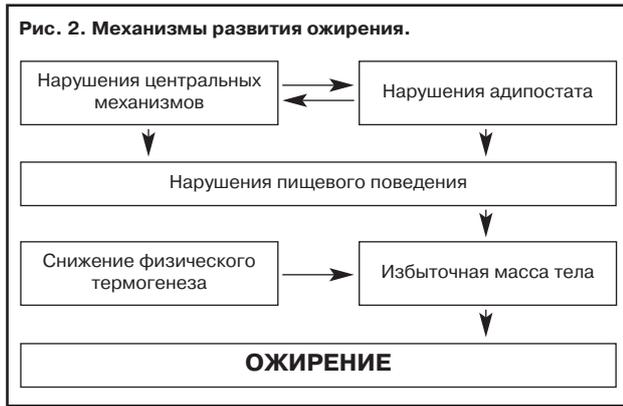
Роль кортизола в развитии туловищного ожирения подтверждает и характерное для него распределение жи-

ра, напоминающее синдром Кушинга. Не вызывает сомнения, что фенотипическая схожесть пациентов с туловищным ожирением и синдромом Кушинга не может быть случайной, особенно учитывая, что при обоих заболеваниях у большинства пациентов имеется АГ, атерогенная дислипидемия и в различной степени выраженные нарушения углеводного обмена. Что касается роли избытка кортизола в механизмах развития АГ, то существует огромное количество работ, посвященных этому вопросу, подробно изучено более 20 эффектов этого гормона, способствующих повышению артериального давления (АД). Не исключается, что у ряда пациентов в основе гиперпродукции кортизола может лежать и генетическая предрасположенность [19, 22, 25]. Таким образом, полученные нами данные не только расширяют имеющиеся представления о патогенезе туловищного типа ожирения, но и доказывают существенную роль кортизола в механизмах развития всего каскада МС.

В последние годы установлено, что помимо роли центральных механизмов в регуляции массы тела и уровня АД висцеральные адипоциты являются чрезвычайно активными в метаболическом плане и секретируют большое количество адипоцитокинов, которые так же могут не только регулировать пищевое поведение человека, но и оказывать существенное влияние на чувствительность тканей к инсулину, показатели липидного спектра крови, процессы воспаления, тромбогенеза, функциональную активность эндотелия, повышать активность симпатической нервной системы (СНС), а также оказывать влияние на уровень АД [9, 11, 14, 22]. Поэтому вопрос, является ли инсулинорезистентность первопричиной всего каскада МС или следствием туловищного ожирения наряду с другими метаболическими расстройками, остается открытым. Однако в любом случае роль активации СНС, имеющейся у больных с туловищным ожирением, в нарастании инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с одной стороны и развитии АГ с другой – не вызывает сомнения (рис. 5).

Роль инсулина в регуляции АД в норме хорошо изучена [22, 19]. В условиях гиперинсулинемии помимо прямого влияния на тонус гладких мышц сосудов и активность β -адренорецепторов сосудистой стенки, избыток инсулина, способствует повышению активности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, усиливает реабсорбцию натрия и воды в почках, что в конечном итоге способствует развитию АГ (рис. 6) [54]. Однако многие механизмы возникновения симпатикотонии, обусловленной инсулинорезистентностью/гиперинсулинемией, до сих пор остаются невыясненными.

Предполагается, что инсулин стимулирует захват глюкозы нейронами вентромедиальных ядер гипоталамуса, что изменяет функциональное состояние нейронов и уменьшает их тормозное влияние на активные центры СНС в стволе мозга. Кроме того, инсулин тормозит освобождение и усиливает захват норадреналина нервными окончаниями. Некоторые исследователи не исключают, что повышенный ответ СНС на стимуляцию инсулином может быть генетически детерминирован. Определенное значение в развитии АГ имеет стимулирующее влияние инсулина на синтез коллагена, процессы гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки [51]. Так, в проведенных нами исследованиях установлено, что толщина комплекса интима-медиа сонной артерии и количество циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов у больных с МС тесно коррелируют с повышенным уровнем инсулина и атерогенных фракций липопротеинов [3]. Характерное для лиц с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией уменьшение ответа на вазодилататорное и усиление на вазоконстрикторное воздействие может быть обусловлено не только изменениями метаболизма и архитектоники сосудистой стенки, но также влияниями на эндотелий сосудов и тромбоциты, сопровождающимися



усилением продукции эндотелина, тромбоксана A_2 , простагландина F₂ и уменьшением синтеза простаглицлина. Немаловажное значение в изменениях функционирования эндотелия может принадлежать и характерному для таких больных усилению процессов перекисного окисления [31, 34, 46].

В определенной мере роль инсулина в генезе АГ подтверждена в проведенных нами исследованиях, касающихся больных СД типа 1, в лечении которых в течение длительного времени использовались нефизиологические, большие дозы инсулина. У этих пациентов, имевших хроническую передозировку экзогенного инсулина, частота АГ превышала таковую у сопоставимой группы больных, получавших физиологические дозы инсулина, почти в 6 раз [3]. Однако, несмотря на проведенные исследования, в отношении причинно-следствен-

ных взаимосвязей гиперинсулинемии и АГ многое остается неясным. Так, в целом ряде исследований указывается на возможности наличия общего, генетически детерминированного дефекта, обуславливающего как инсулинорезистентность, так и АГ. Установлено, что у больных АГ и гиперинсулинемией имеется значительное увеличение содержания натрия в эритроцитах и снижение их осмотической резистентности. В ряде исследований выявлены изменения в соотношении медленно сокращающихся и быстро сокращающихся миофибрилл скелетных мышц в пользу увеличения последних. В то время как известно, что для быстро сокращающихся миофибрилл характерны более высокий гликолиз и относительная резистентность к инсулину [49]. В случае хронического избытка инсулина содержание натрия в крови и непосредственно в сосудистой стенке возрастает, что повышает ее чувствительность к прессорным агентам [54].

Помимо роли избытка инсулина в активации СНС в последние годы все большее внимание стало уделяться лептину – гормону, выделяемому висцеральными адипоцитами. Установлено, что для больных с туловищным ожирением характерно развитие гиперлептинемии и лептинорезистентности (аналогично инсулинорезистентности), приводящей к повышению тонуса СНС и АД. Определенное значение в повышении АД придается другому хорошо изученному гормону жировой ткани – адипонектину. Известно, что адипонектин способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и таким образом обладает гипогликемизирующим действием, понижает уровень атерогенных фракций в сыворотке крови и способствует снижению АД. В связи с этим недостаток выработки адипонектина, свойственный больным с туловищным ожирением, может принимать непосредственное участие в развитии у них АГ [17, 24, 26, 29, 45, 53].

Таким образом, патогенез АГ у больных с туловищным ожирением и МС имеет целый ряд особенностей, которые необходимо учитывать при выборе лечебной тактики. Необходимо понимать, что активация СНС может выступать в ряде случаев в качестве первопричины развития всего каскада МС, так как известна роль стресса в механизмах развития ожирения. В этом случае инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и нарушения адипостата являются вторичными по отношению к гипертонусу СНС (рис. 7).

Как известно, реализация эффектов СНС опосредована катехоламинами – норадреналином и адреналином, функционирующими как нейромедиаторы центральной нервной системы и активно участвующими практически во всех обменных процессах, происходящих в организме. Эффекты катехоламинов реализуются через специфические рецепторы. В настоящее время описаны 5 групп адренорецепторов, которые различаются по локализации и эффектам, это α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -, β_3 -адренорецепторы. Установлено, что активация адренорецепторов происходит посредством G-белков и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

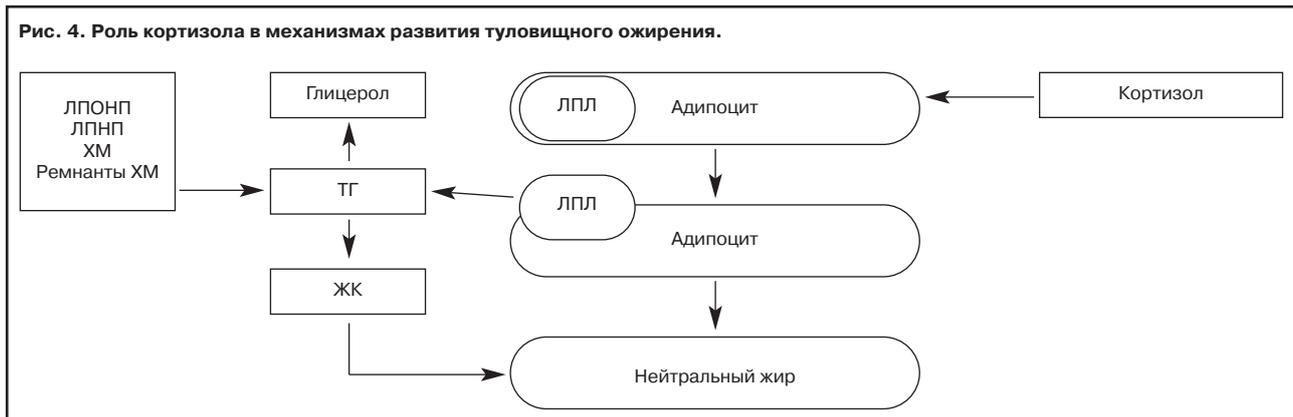


Рис. 5. Общность механизмов развития ожирения и АГ.

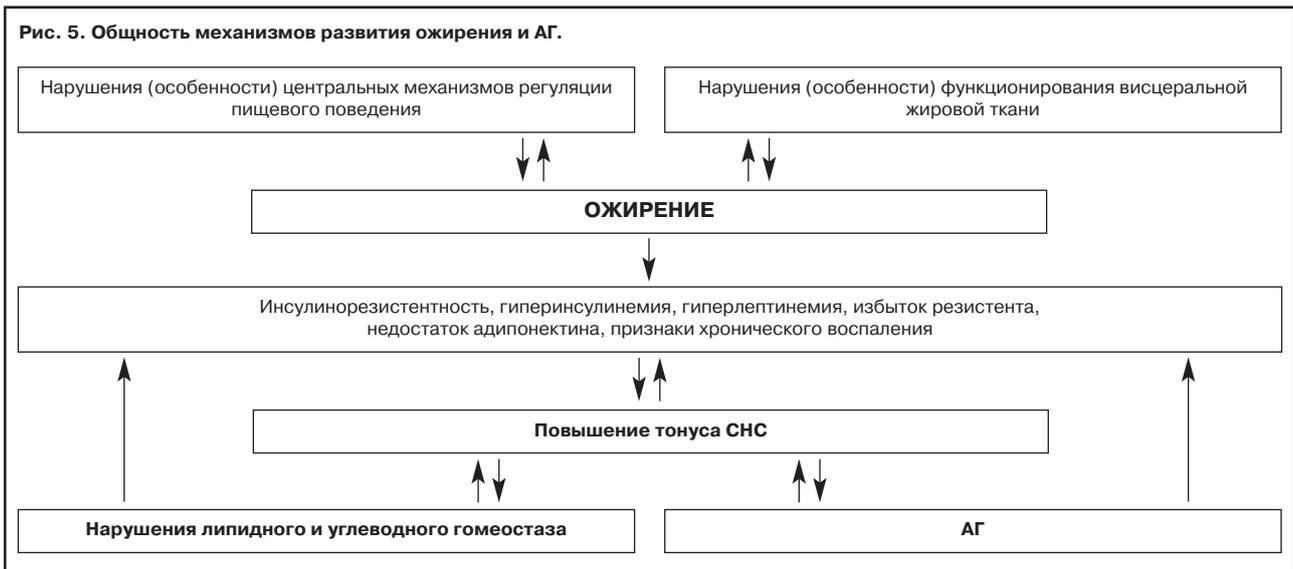


Рис. 6. Роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в развитии АГ.



Так, связывание α -субъединицы G-белка с β_1 - и β_2 -адренорецепторами приводит к повышению внутриклеточной концентрации цАМФ, что, в свою очередь, вызывает сокращение миокарда, расслабление мускулатуры сосудов, бронхов, активацию гликогенолиза и повышение секреции инсулина [4, 10]. β_3 -адренорецепторы привлекают особое внимание исследователей в плане изучения роли СНС в развитии ожирения. Известно, что эти рецепторы расположены, главным образом, в адипоцитах, причем преимущественно бурой жировой ткани. Стимуляция этих рецепторов ведет к усилению липолиза и термогенеза в адипоцитах, повышению теплопродукции, связанной с распадом жира в клетках бурой жировой ткани. В свою очередь, увеличение поступления в кровь свободных ЖК способствует развитию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и прогрессированию ожирения [4, 10, 21, 35, 36, 39, 48]. В последующем именно эти механизмы могут способствовать развитию хронической симпатикотонии, изменению суточного профиля АД и развитию поражения органов-мишеней. Безусловным доказательством вышесказанного являются результаты проведенного нами в 1999 г. пилотного исследования с использованием в лечении больных с избыточным весом, нарушением толерантности к глюкозе и ГВ моксонидина (Физиотенз, Abbott Products), препаратом сравнения являлся метформин [17]. Было установлено, что под влиянием моксонидина наблюдались не только нормализация цифр АД, но и достоверное снижение уровня глюкозы и инсулина плазмы крови при проведении пациен-

там глюкозотолерантного теста. Факт улучшения чувствительности тканей к инсулину и снижения его уровня в крови, выявленный нами в ходе исследования, представлялся чрезвычайно важным, поскольку роль гиперинсулинемии в механизмах развития ожирения, АГ, дислипидемии и прогрессировании всего симптомокомплекса МС хорошо известна [20, 35, 36, 54]. Обращало внимание наличие у Физиотенза не только самостоятельного сахаропонижающего эффекта, но и его способность достоверно снижать массу тела. При этом в плане влияния на такие показатели, как индекс чувствительности к инсулину и масса тела, влияние моксонидина было

Рис. 7. Возможная роль стресса в механизмах развития ожирения.





сопоставимым с эффектами метформина. В дальнейшем полученные данные были подтверждены в многоцентровом исследовании ALMAZ.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о существенной роли симпатикотонии в развитии ожирения, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, АГ, а в дальнейшем и всего каскада МС. В связи с вышесказанным можно полагать, что препараты, способствующие устранению симпатикотонии, особенно при их использовании на ранних стадиях, будут способствовать предотвращению развития заболеваний, входящих в понятие МС (рис. 8).

Литература

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Благосклонная Я.В. и др. Нарушение иммунологических показателей у больных с синдромом инсулинорезистентности. *Кардиология*. 2001; 41 (8): 54–8.
2. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности. *Тер. архив*. 1999; 71 (10): 18–22.
3. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. *Метаболический сердечно-сосудистый синдром*. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999; с. 208.
4. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обмена у пациентов с абдоминальным ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15 (3): 309–14.
5. Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Бабенко А.Ю. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома. Часть 1. Новые Санкт-Петербургские врачев. вед. 1998; 4 (6): 43–9.
6. Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. *Метаболический сердечно-сосудистый синдром*. Ученые записки. 2002; 9 (3): 111–5.
7. Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. Туловищное ожирение и инсулинорезистентность – ключевое звено метаболического сердечно-сосудистого синдрома. *Сахарный диабет*. 2003; 1: 12–5.
8. Бутрова С.А. *Лечение ожирения*. М.: Медицина, 2000; с. 250.
9. Васюк Ю.А., Садулаева И.А., Юсупов Е.Н. и др. *Метаболический синдром: новые аспекты старой проблемы*. *Артериальная гипертензия*. 2007; 13 (2): 113–8.
10. Драткина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Активация симпатической нервной системы при ожирении. Как повлиять на энергетический гомеостаз? *Артериальная гипертензия*. 2011; 17 (2): 102–7.
11. Кахн Р. и др. *Метаболический синдром: время критической оценки*. *Артериальная гипертензия*. 2006; 12 (2): 99–116.
12. Красильникова Е.И., Агеева В.В., Зубина И.М., Шляхто Е.В. Взаимосвязь инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена у больных ожирением. *Тер. архив*. 2002; 10: 12–5.
13. Красильникова Е.И., Агеева В.В., Шляхто Е.В. Взаимосвязь инсулинорезистентности и нарушений липидного спектра крови у больных ожирением. *Вестн. Аритмол.* 2002; 26: 49–50.

14. Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В., Быстрова А.А. и др. *Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Профилактическая и клиническая медицина*. 2010; 3–4: 15–26.
15. Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. *Метаболический сердечно-сосудистый синдром и нарушения иммунологических показателей*. *Ученые записки*. 2003; 10 (3): 62–8.
16. Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Сергеева Е.Г. *Нарушения иммунологических показателей – составная часть синдрома инсулинорезистентности*. *Бюлл. Научно-исследовательского института кардиологии им. В.А.Алмазова*. 2004; 2: 44–8.
17. Красильникова Е.И., Винник Т.А., Агеева В.В., Шляхто Е.В. Взаимосвязь инсулинорезистентности и артериальной гипертензии. Актуальные вопросы эндокринологии. Тезисы докладов Российской конференции, посвященной 100-летию В.Г.Баранова. СПб., 2000; с. 134.
18. Красильникова Е.И., Шляхто Е.В., Благосклонная Я.В. Роль туловищного ожирения в механизмах развития метаболического сердечно-сосудистого синдрома. *Бюлл. Научно-исследовательского института кардиологии им. В.А.Алмазова*. 2005; 3: 66–7.
19. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонский К.С., Ларсен П.Р. *Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология*. Пер. с англ. под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: Рид Эльсивер, 2010; с. 472.
20. Кубачева К.К., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Сильницкий П.А. Функциональное состояние гипоталамо-надпочечниковой системы у юношей и молодых мужчин с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15 (3): 320–5.
21. Назориев В.А., Анестиади В.Х., Зота Е.Г. *Атерогенез и иммунное воспаление*. М.: Медицина, 1997; с. 325.
22. *Ожирение*. Под ред. НАБелякова, ВИ.Мазурова. СПб.: СПбМАПО, 2003; с. 520.
23. Остроухова Е.Н., Красильникова Е.И. *Ожирение*. *Врач*. 2009; 11: 33–6.
24. Стаут Р. *Инсулин и атеросклероз*. В кн.: *Гормоны и атеросклероз*. М.: Медицина, 1985; 85–95.
25. *Физиология эндокринной системы*. Под ред. Дж.Гриффина и С.Охеды. Пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008; с. 496.
26. Чазова И.Е., Мычка В.В. *Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия*. *Сердце*. 2003; 2 (9): 102–44.
27. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. *Метаболический синдром*. 2004; с. 141.
28. Шляхто Е.В., Конради А.О. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и прогностическое значение. *Артериальная гипертензия*. 2007; 13 (2): 95–112.
29. Agata J, Masuda A, Takada M et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1171–4.
30. Alberri KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539–53.
31. Al-Qaisi M, Kharbanda RK, Mittal TK et al. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 647–52.

32. Ascbner P. *Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes*. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8 (3): 407–12.
33. Assmann G, Guerra R, Fox G et al. *Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the Diabetes Federation in United States American and European populations*. *Am J Cardiol* 2007; 99: 541–8.
34. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P et al. *Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity*. *Cell Tissue Res* 2009; 335: 165–89.
35. Balkan B, Challes MA. *Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*. *Diabet Med* 1999; 16: 442–3.
36. Bray GA. *Obesity, a disorder of nutrient partitioning: the MONA LISA hypothesis*. *J Nutr* 1991; 121 (8): 1146–62.
37. Butnoriene J, Norkus A, Bunevicius R et al. *Evaluation of diagnostic criteria for metabolic syndrome to identify insulin resistance*. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42: 455–63.
38. Cabrera MA, Gebara OC, Diamant J et al. *Metabolic syndrome, abdominal obesity, and cardiovascular risk in elderly women*. *Int J Cardiol* 2007; 114: 224–9.
39. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL et al. *Intraabdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome*. *Diabetes* 2004; 53: 2087–94.
40. Chen CH, Lin KC, Tsai ST, Chou P. *Different association of hypertension and insulin-related metabolic syndrome between men and women in 8437 nondiabetic Chinese*. *Am J Hypertens* 2000; 13: 846–53.
41. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee*. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
42. Drygas W, Jegier A, Bednarek-Gejo A et al. *Physical activity volume as a key factor influencing obesity and metabolic syndrome prevalence in middle-aged men. Long-term prospective study*. *Przegl Lek* 2005; 62 (Suppl. 3): 8–13.
43. Edwards KL, Burchfield CM, Sharp DS et al. *Factors of the insulin resistance syndrome in non-diabetic and diabetic elderly Japanese-American men*. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 441–7.
44. *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
45. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau J-L et al. *Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat*. *Diabetes* 1997; 46: 1579–85.
46. Holvoet P, Lee DH, Steffes M et al. *Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome*. *JAMA* 2008; 299 (19): 2287–93.
47. Klein BE, Klein R, Lee KE. *Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam*. *Diabetes Care* 2002; 25: 1790–1794.
48. Landsberg L. *Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis*. *Q J Med* 1986; 61 (236): 1081–90.
49. Lesag S, Velbo G, Vionnet N et al. *Genetic studies of the rennin-angiotensin system in arterial hypertension, associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *J Hypertension* 1997; 15: 601–6.
50. Mannucci E, Monami M, Rotella CM. *How many components for the metabolic syndrome? Results of exploratory factor analysis in the FIBAR study*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 24: 24–45.
51. Pollex RL, Al-Shali KZ, House AA et al. *Relationship of the metabolic syndrome to carotid ultrasound traits*. *Cardiovasc Ultrasound* 2006; 4: 28.
52. Ridker PM, Buring JE, Cook NR et al. *C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women*. *Circulation* 2003; 107: 391–7.
53. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N et al. *Leptin and coronary heart disease; prospective study and systemic review*. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (2): 167–75.
54. Sbmamoto K, Kirata A, Masatoda F et al. *Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive patients*. *Hypertension* 1994; 23: 129–36.
55. Sbmulewitz D, Auerbach SB, Leber T et al. *Epidemiology and factor analysis of obesity type II diabetes, hypertension and dyslipidemia (syndrome X) on the island of Kosrae, Federated States of Micronesia*. *Hum Hered* 2001; 51: 8–19.
56. *World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999 (Publication no. WHO/NCD/NCS/99/2)*.
57. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. *Positional cloning of the mouse gene and its human homologue*. *Nature* 1994; 372: 425–32.
58. Zurlo F, Ferraro RT, Fontvieille AM et al. *Spontaneous physical activity and obesity: cross-sectional and longitudinal studies in Pima Indians*. *Amer J Physiol* 1992; 263: 296–300.

Сравнительная эффективность антигипертензивных препаратов в коррекции гиперинсулинемии у пациентов с артериальной гипертензией без нарушений углеводного обмена

А.А.Канюкова, О.Г.Смоленская

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ

Резюме

Цель исследования: оценить влияние терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II и селективного β -блокатора на уровень иммунореактивного инсулина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и нормальными уровнями гликемии.

Материалы и методы: обследованы 60 больных АГ с нормальными уровнями гликемии и гиперинсулинемией (ГИ) натощак и/или после углеводной нагрузки. Пациенты основной группы ($n=30$) получали кандесартан, пациенты группы сравнения ($n=30$) – бисопролол. Всем пациентам была проведена комплексная оценка глюкозо-инсулинового обмена, включая определение иммунореактивного индекса (ИРИ), индекса HOMA, площади под кривой инсулина до и после 12 нед лечения на фоне терапии.

Результаты. В группе получавших кандесартан выявлены достоверное снижение площади под кривой инсулина, снижение уровня ИРИ через 30, 60, 90 и 120 мин после нагрузки глюкозой ($p<0,05$). В группе получавших бисопролол выявлено достоверное увеличение индекса HOMA натощак, площади под кривой инсулина и содержания ИРИ через 30, 60, 90 и 120 мин после нагрузки глюкозой ($p<0,05$).

Выводы: кандесартан обладает позитивным влиянием на глюкозо-инсулиновый обмен, приводя к снижению инсулинорезистентности; бисопролол, напротив, уже через 12 нед применения усиливает ее, стимулируя компенсаторную ГИ.

Ключевые слова: кандесартан, бисопролол, артериальная гипертензия, инсулин.

Comparative effect antihypertensive drugs for correction of hyperinsulinemia in patients with arterial hypertension and normal glycemia

А.А.Канюкова, О.Г.Смоленская

Summary

Objective. Assess the influence of antagonist of angiotensin II receptors candesartan and selective β -blocker bisoprolol on immunoreactive insulin (IRI) levels in patients with arterial hypertension and normal glycemia.

Design and materials. We examined 60 patients at age of 20–45 with proven fasting HI or/and after glucose stress. All patients went through complex assessment of carbohydrate metabolism with detection of fasting glucose and IRI concentration and during glucose stress test. All patients were randomized in 2 groups. Main group ($n=30$) received antagonist of angiotensin II candesartan, comparison group – selective β -blocker bisoprolol. Control examination with glucose and IRI levels assessment was after 12 weeks of treatment. Based on received data, HOMA index and area under insulin curve (AUC) were calculated, before treatment and 12 weeks later.

Results. In candesartan group statistically significant decrease of AUC ($p<0,001$) and IRI levels in 30, 60, 90 u 120 minutes after glucose stress was identified ($p<0,05$). In bisoprolol group statistically significant increase of HOMA index is detected and AUC were evaluated. Against the background of selective β -blocker, statistically significant IRI increase is detected, as well as after 30, 60, 90 u 120 minutes the glucose stress ($p<0,05$).

Conclusions: candesartan has positive effect on the carbohydrate metabolism in hypertensive patients, leads to increase of IRI; bisoprolol doesn't decrease insulin resistance in this category of patients and already in 12 weeks stimulates compensatory increase of IRI.

Key words: arterial hypertension, insulin, candesartan, bisoprolol.

Сведения об авторах

Канюкова Анастасия Александровна – ассистент каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и клинической эндокринологии ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ. E-mail: a.kanyukova@mail.ru

Смоленская Ольга Георгиевна – проф., д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и эндокринологии ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ

Актуальность

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время остается весьма острой как во всем мире, так и в России. Повышенное артериальное давление (АД) имеют примерно 25% всего взрослого населения планеты [1]. Для нашей страны эта цифра значительно выше и достигает 40–45% [2, 3]. Вот почему интерес к изучению этой проблемы не угасает, несмотря на последние достижения науки.

Еще в 1761 г. появилась публикация, где автор, основываясь на данных клинических историй и аутопсий, обнаружил связь между интраабдоминальным ожирением, гипертензией, нарушенным метаболизмом и распространенным атеросклерозом [4]. Современный этап изучения проблемы начался с известной публикации Reaven и соавт., в которой была выдвинута гипотеза о взаимосвязи инсулинорезистентности (ИР) и различных метаболических нарушений, включающих гиперинсулинемию (ГИ), артериальную гипертензию (АГ) и нарушение толерантности к глюкозе [5].

Взаимосвязь ГИ (как маркера ИР) и эссенциальной АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсу-

лина плазмы у больного можно прогнозировать развитие в скором времени АГ [6]. Подобная связь прослеживается как у больных с ожирением, так и у лиц с нормальной массой тела. В литературе описано несколько механизмов, объясняющих повышение АД при ГИ:

- стимуляция симпатической нервной системы, повышение реабсорбции Na и воды в результате прямого воздействия инсулина на проксимальные каналцы почечных нефронов [7];
- внутриклеточное накопление Na и Ca с накоплением этих электролитов в стенке сосудов и повышением чувствительности сосудистых рецепторов к действию сосудосуживающих факторов [8–10].

Помимо этого описаны митогенные свойства инсулина в серии экспериментальных работ R.Stout [11], где было показано, что инсулин стимулирует клеточный рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к утолщению их стенки. Таким образом, все исследователи едины во мнении, что персистирующая хроническая ГИ приводит к неблагоприятным последствиям и выступает одним из патогенетических звеньев при развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Без со-

мнений, возможность коррекции ГИ традиционными антигипертензивными препаратами (АГП) имела бы высокую клиническую ценность для профилактики осложнений АГ и развития сахарного диабета (СД) типа 2.

В настоящее время накоплены данные о влиянии современных препаратов для контроля АД на различные параметры метаболизма и состояние чувствительности периферических тканей к инсулину и уровень ГИ [12].

Многие исследования посвящены действию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов кальциевых каналов. Они вызывают снижение ИР и улучшение гликемического контроля, не влияют на липидный и пуриновый обмены, оказывают вазо- (SECURE-HOPE-substudy) и нефропротективное действие при диабетической и недиабетической нефропатии (FACET и др.) и т.д. Однако возможности использования этих групп препаратов могут быть ограничены развитием побочных эффектов более чем в 20% случаев. Так, частота развития сухого кашля на фоне приема ИАПФ составляет 0,7–25%, а частота развития эффектов, связанных с периферической вазодилатацией при приеме антагонистов кальция (АК), достигает 25% [13].

Использование диуретиков у пациентов с АГ и ГИ оправдано ввиду имеющейся задержки натрия и гиперволемии, возникающей под влиянием ГИ. Однако их применение имеет целый ряд ограничений в связи с развитием ряда побочных эффектов. К ним относятся:

- снижение чувствительности периферических тканей к инсулину с компенсаторной ГИ;
- повышение гликемии;
- неблагоприятное влияние на липидный профиль; нарушение обмена мочевой кислоты;
- риск гипокалиемии;
- ухудшение качества жизни.

α-Адреноблокаторы повышают чувствительность тканей к инсулину и вследствие этого улучшают гликемический контроль, корректируют липидный профиль, благоприятно воздействуют на гемостаз и эндотелиальную функцию. В то же время промежуточные результаты исследования ALLHAT продемонстрировали увеличение количества сердечно-сосудистых событий, в том числе новых случаев сердечной недостаточности [4].

Агонисты II-имидазолиновых рецепторов, уменьшая центральную симпатическую импульсацию, приводят к повышению чувствительности периферических тканей к инсулину, улучшению гликемического контроля и снижению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Однако нет данных, основанных на принципах доказательной медицины, о влиянии препаратов этой группы на прогноз у больных АГ, что не позволяет рекомендовать их в качестве средств первой линии в терапии АГ.

Назначение β-адреноблокаторов (БАБ) больным с ГИ имеет неоспоримое определенное патогенетическое преимущество ввиду наличия гиперсимпатикотонии. Так, K.Watanabe и соавт. продемонстрировали прямую тесную и сильную корреляционную взаимосвязь между ИР и симпатической активностью. В настоящее время накоплены данные о возможной метаболической нейтральности селективных БАБ. Применение биспролола у пациентов с СД не привело к увеличению иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак и увеличению гликемического индекса [14–16].

В литературе пока отсутствуют данные о влиянии на уровень инсулина, углеводный и липидный обмены препаратов группы прямых ингибиторов ренина (алискирен), что не позволяет рассматривать их как средства первой линии терапии у пациентов группы метаболического риска. Блокаторы AT₁-рецепторов (БРА) сегодня являются одной из наиболее активно изучаемых групп АГП.

В литературе обсуждаются свойства одного из представителей этого класса – телмисартана, который может действовать как частичный агонист PPAR_γ (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом g) [17, 18]. Обнаружено структурное сходство между телмисартаном и пиоглатизоном, применяемыми для лечения СД. На фоне терапии этим БРА описаны повышение (и даже нормализация) чувствительности периферических тканей к инсулину, снижение уровня гликемии и улучшение показателей липидного спектра в виде снижения общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), повышения липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у пациентов с нарушениями углеводного обмена [19]. Имеются сообщения о благоприятных метаболических

Таблица 1. Антропометрические и биохимические показатели пациентов основной группы и группы сравнения

Характеристика	Группа кандесартана (n=30)	Группа биспролола (n=30)	p ₁₋₂ *
Возраст (лет)	33,5 (25,0; 41,25)	33,0 (22,0; 40,25)	0,355
Пол м/ж	29/1 (96,7/3,3%)	25/5 (83,3/16,7%)	0,088
ИМТ (кг/м ²)	26,5 (25,0; 30,0)	26,0 (23,0; 29,0)	0,629
ОТ/ОБ	0,92 (0,85; 0,96)	0,88 (0,82; 0,94)	0,195
Стаж ГБ (мес)	60,0 (12,0; 99,0)	30,5 (12,0; 60,0)	0,582
ОХС (ммоль/л)	5,45 (4,82; 5,9)	5,35 (4,57; 6,1)	0,629
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,2 (2,6; 3,8)	3,0 (2,49; 3,7)	0,533
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,5 (1,5; 1,6)	1,6 (1,4; 1,66)	0,713
Триглицериды (ммоль/л)	1,5 (1,2; 2,27)	1,3 (0,98; 1,8)	0,178
Коэффициент атерогенности (у.е.)	2,5 (2,3; 2,8)	2,45 (2,1; 2,8)	0,397
ИРИ натощак (мкед/мл)	9,98 (7,96; 14,5)	10,1 (8,26; 14,25)	0,860
ИРИ через 30 мин после углеводной нагрузки (мкед/мл)	74,62 (44,69; 99,95)	66,0 (39,42; 105,55)	0,391
ИРИ через 60 мин (мкед/мл)	96,45 (66,96; 118,93)	79,6 (61,19; 98,69)	0,360
ИРИ через 90 мин (мкед/мл)	60,5 (36,74; 82,15)	53,5 (35,0; 78,0)	0,440
ИРИ через 120 мин (мкед/мл)	34,5 (12,22; 66,25)	37,5 (28,85; 52,65)	0,965
Индекс НОМА натощак	2,41 (1,63; 3,24)	2,15 (1,75; 3,49)	0,051
Площадь под кривой инсулина (мкед/мл/ч)	141,10 (91,81; 175,94)	103,71 90 (85,33; 155,71)	0,294

*Здесь и далее для оценки различий между двумя несвязанными группами использован U-критерий Манна–Уитни; **здесь и далее данные представлены в виде Ме (25%; 75%).

эффектах других представителей класса [20]. Однако все эти исследования были проведены у больных с нарушениями углеводного обмена.

Цель исследования: оценить влияние антагониста ангиотензина II (АТ II) кандесартана и высокоселективного БАБ бисопролола на степень ГИ у пациентов с АГ и нормальными уровнями гликемии.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 60 пациентов с эссенциальной АГ 1-й степени, в возрасте от 20 до 45 лет [32,0 (25,0; 40,0)] с доказанной ГИ натощак и/или в течение 2 ч после углеводной нагрузки (по методике перорального глюкозотолерантного теста – ГГТ). Из исследования были исключены больные с нарушениями углеводного обмена (нарушенные гликемия натощак и толерантность к глюкозе, СД), с нарушениями функции почек, печени, с признаками сердечной недостаточности, симптоматической АГ, ишемической болезнью сердца, регулярно получающие АГП, а также беременные и кормящие женщины. Все больные подписывали информированное согласие на участие перед началом исследования. Исследование соответствует Хельсинкской декларации ВМА.

Всем пациентам была проведена комплексная оценка углеводного обмена. С этой целью пациенту в кубитальную вену устанавливали катетер типа «бадтерфляй». Забор крови для определения исходных биохимических параметров осуществляли через 30 мин после отдыха в положении лежа. Затем проводилась углеводная нагрузка с помощью приема внутрь 75 г глюкозы, после которой образцы крови для анализа брали через 30, 60, 90 и 120 мин. В плазме полученных образцов венозной крови методом спектрофотометрии (биохимический анализатор «Biosystems», Испания) определяли глюкозу крови (глюкозооксидаза/пероксидаза); уровень ИРИ в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа на микрочастицах при помощи автоматического анализатора «АХСЫМ» и тест-системы «The АХСЫМ Insulin» (Abbott, Япония). При помощи генератора случайных чисел пациенты были рандомизированы в 2 сопоставимые по возрасту, полу, антропометрическим параметрам и биохимическим показателям (включая уровень ИРИ) группы. Больные основной группы (n=30) получали анта-

гонист рецепторов АТ II Кандесартан (Атаканд, Астра Зенека), группа сравнения (n=30) – высокоселективный БАБ Бисопролол (Конкор, Никомед АГ). Дозы препаратов титровали до достижения целевых уровней АД, и они составили для кандесартана 7,46±1,38 мг/сут; для бисопролола – 6,0±1,93 мг/сут. Контрольное обследование с определением уровней ИРИ и глюкозы крови было проведено через 12 нед лечения. На основании полученных данных были подсчитаны индекс НОМА по формуле (ИРИ натощак / гликемия натощак/22,5), глюкозо-инсулиновый индекс Саго по формуле глюкоза/ИРИ. Была подсчитана также площадь под кривой инсулина по методу суммы трапеций до и через 12 нед после лечения. Характеристики пациентов 2 групп представлены в табл. 1.

Как следует из приведенных данных, 2 группы сопоставимы по возрасту, полу, показателям липидного спектра, уровням глюкозы и ИРИ.

Статистическая обработка полученных данных произведена при помощи пакета статистических программ SPSS (версия 17.0) и Microsoft Office Excell 2007.

Результаты и обсуждение

Все участники исследования достигли целевых уровней АД. В группе кандесартана средний показатель систолического АД составил 145 (140,00; 152,5) мм рт. ст., диастолического АД – 97,5 (90; 100) мм рт. ст., в группе бисопролола – 145 (140; 150) мм рт. ст. и 92,5 (90; 100) мм рт. ст. соответственно. Через 12 нед на фоне антигипертензивной терапии было проведено контрольное обследование, которое включало комплексное исследование углеводного обмена. Результаты обследования в группе кандесартана представлены в табл. 2.

В группе кандесартана выявлено достоверное снижение уровня ИРИ через 30 мин на 15,58%, через 60 мин на 20,58%, через 90 мин на 24,55% и через 120 мин после углеводной нагрузки на 34,50% ($p=0,019; 0,001; 0,002$ и $0,000$ соответственно), а также выявлено достоверное уменьшение показателя площади под кривой инсулина с 141,10 мкед/мл/ч в начале лечения до 113,63 мкед/мл/ч через 12 нед лечения ($p<0,001$), в то время как индекс НОМА натощак на фоне терапии кандесартаном не изменился ($p>0,05$). Уровни ИРИ натощак и глюкозы крови изменений не претерпели ($p>0,05$). При анализе глюкозо-

Таблица 2. Результаты лечения в основной группе

Показатель	До лечения	После лечения	p_{1-2}^*
Глюкоза натощак (ммоль/л)	4,92 (4,40; 5,52)	5,1 (4,56; 5,38)	0,696
Глюкоза через 30 мин (ммоль/л)	8,4 (7,23; 9,49)	7,8 (6,95; 9,05)	0,071
Глюкоза через 60 мин (ммоль/л)	7,67 (6,74; 9,72)	7,85 (6,75; 9,25)	0,361
Глюкоза через 90 мин (ммоль/л)	6,3 (4,83; 7,60)	6,5 (5,23; 6,95)	0,516
Глюкоза через 120 мин (ммоль/л)	5,85 (4,09; 6,67)	5,06 (4,43; 6,0)	0,294
ИРИ натощак (мкед/мл)	9,99 (7,96; 14,5)	10,0 (7,15; 13,5)	0,350
ИРИ через 30 мин (мкед/мл)	74,62 (44,69; 99,95)	63,0 (48,0; 89,42)	0,019
ИРИ через 60 мин (мкед/мл)	96,45 (66,97; 118,93)	76,6 (53,18; 99,03)	0,001
ИРИ через 90 мин (мкед/мл)	60,5 (36,74; 82,15)	45,65 (25,0; 77,3)	0,002
ИРИ через 120 мин (мкед/мл)	34,5 (12,22; 66,25)	22,6 (10,57; 45,75)	0,000
НОМА натощак	2,41 (1,63; 3,24)	2,29 (1,19; 3,12)	0,102
Индекс Саго натощак	0,47 (0,34; 0,59)	0,47 (0,35; 0,63)	0,658
Индекс Саго через 30 мин	0,12 (0,08; 0,15)	0,13 (0,08; 0,18)	0,299
Индекс Саго через 60 мин	0,08 (0,07; 0,12)	0,09 (0,07; 0,15)	0,052
Индекс Саго через 90 мин	0,09 (0,08; 0,16)	0,15 (0,09; 0,22)	0,001
Индекс Саго через 120 мин	0,16 (0,08; 0,25)	0,22 (0,12; 0,40)	0,004
Площадь под кривой инсулина (мкед/мл/ч)	141,10 (91,81; 175,94)	113,63 (80,59; 143,32)	0,000

*Для оценки достоверности различий показателей до и после лечения использован критерий Уилкоксона.

Таблица 3. Результаты лечения в группе сравнения

Показатель	До лечения	После лечения	P_{1-2}
Глюкоза натощак (ммоль/л)	5,0 (4,2; 5,42)	5,1 (4,23; 5,52)	0,170
Глюкоза через 30 мин (ммоль/л)	7,56 (6,03; 8,7)	7,54 (6,07; 8,63)	0,990
Глюкоза через 60 мин (ммоль/л)	6,0 (4,7; 6,84)	6,45 (5,17; 7,6)	0,430
Глюкоза через 90 мин (ммоль/л)	7,1 (6,15; 8,9)	7,55 (6,77; 9,0)	0,206
Глюкоза через 120 мин (ммоль/л)	5,75 (5,19; 6,42)	5,27 (5,0; 6,52)	0,462
ИРИ натощак (мкед/мл)	10,1 (8,26; 14,25)	13,30 (9,27; 17,10)	0,000
ИРИ через 30 мин (мкед/мл)	66,0 (39,42; 105,55)	73,55 (47,38; 97,56)	0,041
ИРИ через 60 мин (мкед/мл)	79,6 (61,19; 98,69)	98,25 (72,17; 117,96)	0,001
ИРИ через 90 мин (мкед/мл)	53,5 (35,0; 78,0)	67,0 (41,5; 84,7)	0,043
ИРИ через 120 мин (мкед/мл)	37,5 (28,85; 52,65)	49,5 (29,0; 65,0)	0,007
НОМА натощак	2,15 (1,75; 3,49)	2,56 (2,11; 4,20)	0,001
Индекс Саго натощак	0,46 (0,32; 0,68)	0,37 (0,29; 0,57)	0,000
Индекс Саго через 30 мин	0,11 (0,08; 0,19)	0,10 (0,07; 0,17)	0,018
Индекс Саго через 60 мин	0,09 (0,06; 0,11)	0,08 (0,06; 0,10)	0,098
Индекс Саго через 90 мин	0,11 (0,07; 0,16)	0,09 (0,08; 0,14)	0,009
Индекс Саго через 120 мин	0,16 (0,10; 0,21)	0,12 (0,09; 0,18)	0,001
Площадь под кривой инсулина (мкед/мл/ч)	103,71 (85,33; 155,71)	134,92 (102,6; 163,17)	0,003

инсулинового индекса Саго выявлено достоверное увеличение этого показателя на 90 и 120-й минуте ГТТ на фоне лечения кандесартаном ($p=0,001$ и $p=0,004$ соответственно), что может свидетельствовать об уменьшении выраженности ИР. Основные характеристики до и после лечения в группе сравнения представлены в табл. 3.

В группе сравнения на фоне приема высокоселективного БАБ выявлено достоверное увеличение уровня ИРИ как натощак на 31,68%, так и через 30 мин после углеводной нагрузки на 11,44%, через 60 мин на 23,43%, через 90 мин на 25,23% и через 120 мин после углеводной нагрузки на 32,00% ($p=0,000$, $p=0,041$, $p=0,001$, $p=0,043$ и $p=0,007$ соответственно). Отмечено достоверное увеличение индекса НОМА натощак, через 60 и 90 мин после нагрузки глюкозой ($p=0,001$, $p=0,026$ и $p=0,041$ соответственно) и площади под кривой инсулина с 103,71 мкед/мл/ч до 134,92 мкед/мл/ч ($p=0,001$ и $p=0,003$ соответственно). Уровни глюкозы на фоне лечения в группе сравнения остались неизменными ($p>0,05$). Также индекс ИР Саго до-

стительно снизился на фоне лечения натощак, через 30, 90 и 120 мин после нагрузки глюкозой ($p=0,000$, $p=0,018$ и $p=0,001$ соответственно), что может быть признаком усиления ИР. Влияние терапии кандесартаном и бисопрололом на уровень ИРИ представлено на рис. 1.

Сравнение глюкозо-инсулинового индекса Саго в 2 группах во время проведения ГТТ представлено в табл. 4.

Как следует из приведенных данных, при включении в исследование обе группы пациентов имели сопоставимые значения глюкозо-инсулинового индекса Саго ($p>0,05$). Однако через 12 нед на фоне терапии кандесартаном этот показатель оказался достоверно выше через 60, 90 и 120 мин после нагрузки глюкозой в сравнении с терапией бисопрололом ($p=0,049$, $p=0,038$ и $p=0,002$ соответственно).

В.А.Диденко предложена классификация ГИ, согласно которой только увеличение площади под кривой инсулина может быть расценено как компенсированная ГИ. Вторая стадия, субкомпенсированная ГИ, характеризуется не только повышенным суммарным инсулиновым ответом, но и повышенным ИРИ через 2 ч после углеводной нагрузки. При этом ГТТ остается нормальным. Последующие стадии характеризуются развернутой клиникой метаболического синдрома, нарушениями углеводного обмена, стойкой декомпенсированной ГИ [21].

В настоящее время этап декомпенсированной ГИ достаточно изучен. Однако процессы, происходящие на этапе компенсированной и субкомпенсированной ГИ, также как и способы коррекции на этих стадиях, не ясны. Полученные нами данные свидетельствуют не только о метаболической нейтральности кандесартана, но и о возможности коррекции ГИ у больных с гипертонической болезнью еще до появления признаков нарушения углеводного обмена. Заслуживает внимания увеличение степени ГИ на фоне терапии селективным БАБ. Этот факт противоречит литературным данным, доказывающим метаболическую нейтральность бисопролола по отсутствию влияния на уровни ИРИ натощак, глюкозы и липидов крови у больных с различными нарушениями углеводного обмена [22–24]. Тем не менее нужно учесть, что исследования в основном касались пациентов с уже развившимися нарушениями углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе или СД типа 2), а в качестве критериев нейтральности в основном использовали



Таблица 4. Сравнение индекса Саго больных 2 групп во время проведения ГТТ

Тест	кандесартан	бисопролол	P ₁₋₂
До лечения			
Натощак	0,47 (0,34; 0,59)	0,46 (0,32; 0,68)	0,965
30 мин	0,12 (0,08; 0,15)	0,11 (0,08; 0,19)	0,906
60 мин	0,08 (0,07; 0,12)	0,09 (0,06; 0,11)	0,824
90 мин	0,09 (0,08; 0,16)	0,11 (0,07; 0,16)	0,663
120 мин	0,16 (0,08; 0,25)	0,16 (0,10; 0,21)	0,871
Через 12 нед лечения			
Натощак	0,47 (0,35; 0,63)	0,37 (0,29; 0,57)	0,220
30 мин	0,13 (0,08; 0,18)	0,10 (0,07; 0,17)	0,451
60 мин	0,09 (0,77; 0,15)	0,08 (0,06; 0,10)	0,049
90 мин	0,15 (0,09; 0,22)	0,09 (0,08; 0,14)	0,038
120 мин	0,22 (0,12; 0,40)	0,12 (0,09; 0,18)	0,002

уровни глюкозы крови (этот показатель и в нашем исследовании изменений на фоне лечения не претерпел), потребность в инсулине и уровень ИРИ натощак. Крупных исследований, посвященных комплексной оценке метаболической нейтральности селективных БАБ у пациентов с нормальными уровнями гликемии, не проводилось. Без сомнений, влияние АПГ на степень ГИ требует дальнейшего изучения.

Выводы

При сравнимом гипотензивном эффекте кандесартан и бисопролол не вызывают достоверных изменений уровня глюкозы натощак и при ГТТ у пациентов с АГ и нормальным углеводным обменом. Кандесартан и бисопролол оказывают разное влияние на показатели ИРИ у больных АГ и компенсированной и субкомпенсированной ГИ. Антагонист рецепторов АТ II кандесартан приводит к достоверному снижению как абсолютных показателей ИРИ, так и индекса НОМА через 12 нед лечения. С другой стороны, бисопролол способствует повышению перечисленных показателей, что свидетельствует об усилении ИР. Наиболее информативным показателем, отражающим динамику ГИ в процессе лечения, является площадь под кривой инсулина при проведении ГТТ, а также постпрандиальные значения ИРИ через 60 и 90 мин после углеводной нагрузки. Этот показатель свидетельствует о более благоприятном влиянии кандесартана на ГИ и ИР по сравнению с бисопрололом.

Литература

- Bangalore S, Saubrey S, Messerli FH. Relation of Beta-Blocker-Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1482–9.
- Шальнова А., Деев АД, Выхрева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.
- Cook JR, Glick HA, Gerth W et al. The cost and cardioprotective effects of enalapril in hypertensive patients with left ventricular dysfunction. *Am J Hypertens* 1998; 11 (12): 1433–41.
- Enzi G, Busetto L, Inelmen EM et al. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptistista Morgagni's *De sedibus et causis morborum per anatomen indagata*. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 534–5.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
- Niskanen LK, Uusitupa MI, Pyorala K. The relationship of hyperinsulinemia to the development of hypertension in type 2 diabetic patients and in non-diabetic subjects. *J hum Hypertens* 1991; 5: 155–9.

- De Fronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. *Diabetologia* 1981; 21: 165–71.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: Мед. информ. агентство, 2006.
- Оганов Р.Г., Александров АА. Инсулин и артериальная гипертензия: роль гиперсимпатикотонии. *Тер. арх.* 2002; 12: 5–7.
- Соколов Е.И. Диабетическое сердце. М.: Медицина, 2002.
- Stout RW. Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis cardiovascular disease. *Am J Med* 1991; 90: 62–5.
- Bakris G, Molitch M, Zbou Q et al. Reversal of diuretic-associated impaired glucose tolerance and new-onset diabetes: results of the STAR-LET study. *J Cardiometab Syndr* 2008; 3 (1): 18–25.
- Borona E, Kiechl S, Willett J. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. *Diabetes* 1998; 47: 1643–8.
- Лашина Ю.В. Селективный бета-блокатор бисопролол: эффективность и безопасность в комплексной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Результаты исследования RAMBO-DM CHF. *Кардиоваск. тер. и профилактика*. 2008; 4: 57–9.
- Потешкина Н.Г., Мирина Е.Ю. Лечение артериальной гипертензии при сахарном диабете. *Рус. мед. журн.* 2010; 9: 565–7.
- Мычка В.В., Жернакова Ю.В., Масенко В.П. и др. Современные подходы к лечению метаболического синдрома. *Cons. med.* 2009; 5. <http://www.con-med.ru>.
- Janke J, Schupp M, Engeli S et al. Angiotensin type 1 receptor antagonists induce human in-vitro adipogenesis through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *J Hypertens* 2006; 24: 1809–16.
- Erbe DV, Gartrell K, Zhang YL et al. Molecular activation of PPAR gamma by angiotensin II type 1-receptor antagonist. *Vasc Pharmacol* 2006; 45: 154–62.
- Диденко В.А., Симонов Д.В. Связь концентрации инсулина в крови с состоянием ренин-ангиотен-зигальдостероидной системы и клинической картины гипертензивной болезни. *Тер. арх.* 1999; 1: 26–31.
- Верткин А.А., Скотников А.С. Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в терапии артериальной гипертензии у пациентов с полипатией. *Рус. мед. журн.* 2010; 22: 1315–21.
- Диденко В.А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез. *Электрон. дан. лаб. мед.* 1999. <http://www.ramld.ru/labmed/lab2/metabsin.htm>.
- Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных б-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и obstructивными болезнями легких. *Тер. арх.* 2003; 75 (8): 43–7.
- Owada A, Suda S, Hata T et al. The effects of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23 (4): 305–16.
- Wang B Song WH, Liu GZ. Multi-center Cooperation Group of Bisoprolol. The effect long-term administration of a selective beta1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2005; 44 (7): 503–5.

Ингаляционный оксид азота у пациентов с идиопатической легочной гипертензией: результаты пилотного исследования

И.Д. Коносова, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова
ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Резюме

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) – тяжелое прогрессирующее заболевание, проявляющееся повышением давления в легочной артерии. Целью работы было изучение влияния курсовой (14 дней) терапии ингаляцией оксида азота (NO) на функциональный статус, размеры правых отделов сердца, диаметр легочной артерии, толщину миокарда правого желудочка, уровень вазоактивных медиаторов у пациентов с ИЛГ.

Материалы и методы. 12 пациентам с ИЛГ на фоне постоянного приема стандартной терапии в течение (14 дней) проводилась курсовая терапия NO ежедневно в дозе 20 ppm в течение 4 ч в сутки. Исходно и через 2 нед курса NO проводились следующие исследования: тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), определение концентрации NO в выдыхаемом воздухе, тромбоксана B_2 , эндотелина-1 и 6-кето-простагландина F1a в плазме крови.

Результаты. Через 2 нед ингаляции NO по сравнению с исходными показателями достоверно увеличилась дистанция в ТШХ (512 ± 42 м против $473 \pm 47,6$ м, $p < 0,0001$), уменьшилось систолическое давление в легочной артерии по данным доплер-ЭхоКГ ($91,6 \pm 30$ мм рт. ст. против $84,2 \pm 32$ мм рт. ст., $p = 0,03$). В динамике увеличилась концентрация NO в выдыхаемом воздухе ($33,9 \pm 15,1$ мкМ/л против $48,9 \pm 26,6$ мкМ/л, $p = 0,39$). Уровень тромбоксана B_2 , эндотелина-1, 6-кето-простагландина F1a и ЭхоКГ-параметры через 2 нед достоверно не отличались от исходного уровня.

Выводы. Применение ингаляционного NO в течение 14 дней у пациентов с ИЛГ приводит к достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке, концентрации NO в выдыхаемом воздухе и снижению СДЛА по данным доплер-ЭхоКГ.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, ингаляционный оксид азота, давление в легочной артерии, вазоактивные медиаторы.

Inhaled nitric oxide in patients with idiopathic pulmonary hypertension: results of the pilot study

ID.Konosova, T.V.Martyniuk, I.E.Chazova

Summary

Idiopathic pulmonary hypertension (IPH) is a severe progressive disease that manifests itself as elevated pulmonary artery pressure.

Aim: to study the impact of (14-day course) therapy with inhaled nitric oxide (NO) on functional status, the sizes of right cardiac parts, the diameter of the pulmonary artery, the thickness of the right ventricular myocardium, and the level of vasoactive mediators in patients with IPH.

Subjects and methods. During continuous standard therapy, 12 patients with IPH receiving course therapy with NO in a daily dose of 20 ppm for 4 hours a day for 14 days. Before and after 2-weeks of NO therapy, the authors conducted the following techniques: 6-minute walk test (6WT), transthoracic echocardiography (EchoCG), and measurements of NO concentrations in expired air and thromboxane B_2 , endothelin-1, and 6-keto-prostaglandin F1a levels in plasma.

Results. Following 2-week NO inhalation, as compared to the baseline values, there was a significant increase in 6WT distance (512 ± 42 m versus $473 \pm 47,6$ m; $p < 0,0001$) and a reduction in pulmonary artery systolic pressure (PASP), as evidenced by Doppler EchoCG ($91,6 \pm 30$ versus $84,2 \pm 32$ mm Hg; $p = 0,03$); over time expired air NO concentration was increased ($33,9 \pm 15,1$ versus $48,9 \pm 26,6$ mM/l; $p = 0,39$). After 2 weeks, the levels of thromboxane B_2 , endothelin-1, and 6-keto-prostaglandin F1a and EchoCG parameters did not differ significantly from the baseline levels.

Conclusion. The use of inhaled NO in patients with IPH for 14 weeks leads to significant increases in exercise endurance and expired air NO concentrations and a decrease in PASP, as shown by Doppler EchoCG data.

Key words: Idiopathic pulmonary hypertension, inhaled nitric oxide, pulmonary artery pressure, vasoactive mediators.

Сведения об авторах

Коносова Ирина Дмитриевна – врач-кардиолог отдела системных гипертензий ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК

Минздрава России

Мартынюк Тамара Витальевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела системных гипертензий ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК

Минздрава России

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

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) – редкое заболевание, проявляющееся значительным повышением давления в легочной артерии (ДЛА). ИЛГ чаще встречается у женщин (соотношение женщины/мужчины – 1,7:1), средний возраст, при котором диагностируется ИЛГ, составляет 37 лет [1]. По данным Национального Регистра Франции распространенность артериальной легочной гипертензии составляет 15 случаев на 1 млн населения [2].

Оксид азота (NO) – это вазодилатор, который вырабатывается в эндотелии сосудов из L-аргинина в присутствии NO-синтазы. Благодаря быстрому связыванию с гемоглобином при попадании в системный кровоток, ингаляция NO не обладает системным гипотензивным действием, а локально снижает давление в легочной артерии. Кроме того, NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток легочных артерий и снижает экспрессию генов, регулирующих синтез вазоконстрикторов, факторов роста и молекул эндотелиальной клеточной адгезии [3, 4]. Ингаляция NO широко применяется в настоящее время для снижения ДЛА у пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) при острой

фармакологической пробе для определения резерва легочной вазодилатации [5]. В ряде исследований было показано, что проба с NO помогает определить тактику назначения антагонистов кальциевых каналов и прогноз у пациентов с ЛГ [6, 7].

В то время как применение NO для определения легочного резерва вазодилатации успешно и давно применяется в реальной клинической практике, исследования по изучению эффективности длительной ингаляции NO при ЛГ разрозненны и малочисленны [8, 9].

Цель настоящего исследования заключалась в изучении влияния длительной ингаляции NO на функциональный статус, уровень вазоактивных медиаторов, показатели легочной гемодинамики и на эхокардиографические (ЭхоКГ) параметры у пациентов с ИЛГ.

Материалы и методы

Исследование проводилось в отделе системных гипертензий ФГБУ РКНПК. Включались пациенты с ИЛГ в возрасте от 18 до 55 лет. Диагноз ИЛГ устанавливался при повышении среднего ДЛА в состоянии покоя более 25 мм

рт. ст. после тщательного обследования, включавшего катетеризацию правых отделов сердца и исключения вторичной ЛГ. При катетеризации всем пациентам проводилась проба с NO для определения резерва вазодилатации по стандартной методике. Пациенты на протяжении всего периода наблюдения продолжали принимать стандартную терапию (антагонисты кальциевых каналов, антикоагулянты и т.д.), при этом стандартная терапия на протяжении 2 нед не менялась. Исходно и через 2 нед ингаляции NO всем пациентам проводились тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), ЭхоКГ, определение уровня NO и концентрации тромбксана В₂, эндотелина-1, 6-кето-простагландин F1 в плазме крови. Определение уровня NO, тромбксана В₂, эндотелина-1 и 6-кето-простагландин F1 проводилось при помощи иммуно-ферментного метода на приборе Biomedica (Канада). ЭхоКГ выполняли на приборе SONOS 5500 (Philips), уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА) определяли по величине трикуспидальной регургитации [10]; ТШХ проводился по стандартной методике [11], всем пациентам проводилась оценка степени выраженности одышки по шкале Борга (от 0 до 8 баллов).

Все пациенты на протяжении 2 нед получали ежедневную ингаляцию NO в дозе 20 ppm в течение 4 ч в сутки. Контроль токсичности и подбор дозы NO осуществлялись на приборе PrinterNOx (Англия).

Статистическая обработка

Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Для проверки распределения использовался тест Холмогорова–Смирнова. Для определения различий между группами использовали парный t-критерий (параметрические данные) и парный тест Уилкоксона (непараметрические данные). Различия считались достоверными (нулевая гипотеза отвергалась) при уровне $p < 0,05$. Статистический пакет – SPSS.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Показатель	Значение (M±SD)
Возраст, лет	33,3±12,9
Пол, (% женщин)	58
Рост, см	168±6
Вес, кг	65,3±8,4

Результаты

В исследовании приняли участие 12 пациентов с ИЛГ. Их исходная характеристика представлена в табл. 1.

При проведении «острой» пробы с NO ДЛА снижалось более чем на 10 мм рт. ст. до достижения величины менее 40 мм рт. ст. у 4 пациентов из 12 (33%).

Через 2 нед ингаляции NO СДЛА в среднем по группе достоверно снизилось на 6,8±10,0 мм рт. ст. ($p=0,03$), при этом размеры правого предсердия, правого желудочка (ПЖ), ЛА и толщина миокарда ПЖ существенно не изменились. Пациенты на 36,5±20,1 м больше проходили дистанцию во время проведения ТШХ ($p < 0,001$), уменьшилась степень выраженности одышки по шкале Борга (исходно 1,98±0,99 баллов и 1,12±0,79 баллов через 2 нед, $p < 0,05$).

Уровень NO в выдыхаемом воздухе увеличился на 16,7±22,1 мкМ/л ($p < 0,001$). Уровень остальных вазоактивных медиаторов, функциональный класс, показателей ЭхоКГ через 2 нед достоверно не изменился (табл. 2).

При анализе безопасности ингаляции NO не было отмечено клинически значимых побочных эффектов.

Обсуждение

В ходе исследования было впервые показано, что 2-недельный курс ингаляционного NO в дозе 20 ppm в течение 4 ч в сутки приводит к статистически значимому увеличению толерантности к физической нагрузке,

Таблица 2. Динамика уровня СДЛА, дистанции ТШХ, вазоактивных медиаторов и структурных показателей сердца исходно и через 2 нед ингаляции NO

Показатель	Исходно	После NO	p
<i>Толерантность к физической нагрузке</i>			
Шкала Борга, баллы	1,98±0,99	1,12±0,79	<0,05
ТШХ, м	473±47,6	512±42	<0,0001
ФК (ВОЗ)	1,25±0,5	0,92±0,3	>0,05
<i>Вазоактивные медиаторы</i>			
NO, мкМ/л	33,9±15,1	48,9±26,6	0,0387
Эндотелин, pg/ml	2,99±5,1	1,93±3,98	ns
Тромбксан В ₂ , мг/мл	243,5±260	159,3±42,7	ns
6-кето-простагландин F1α, pg/ml	4469±7686	1794±2095	ns
<i>Показатели ЭхоКГ</i>			
ЛП, см	3,25±0,5	3,11±0,4	ns
КДР, см	4,4±0,6	3,96±0,8	ns
КСР, см	2,26±0,6	2,5±0,8	ns
Аорта, см	3,2±0,4	3,2±0,3	ns
ТМЖП, см	0,84±0,1	0,78±0,1	ns
ЗСЛЖ, см	0,84±0,1	0,81±0,06	ns
СДЛА, мм рт. ст.	91,6±30	84,2±32	0,03
ЛА, см	3,3±0,9	3,2±0,6	ns
ТМ ПЖ, см	0,75±0,2	0,71±0,1	ns
ПЗР ПЖ, см	4,1±1,3	4,2±0,97	ns

Примечание. ЛП – левое предсердие; КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка – ЛЖ; КСР – конечно-систолический размер ЛЖ; ТМЖП – толщина межпредсердной перегородки; ЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ЛА – легочная артерия; ТМ ПЖ – толщина миокарда правого желудочка; ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка; ns – недостоверно.

снижению ДЛА и увеличению содержания NO в выдыхаемом воздухе.

В литературе нам удалось найти лишь единичные данные на небольшой выборке пациентов по влиянию NO на показатели легочной гемодинамики и функциональный статус у пациентов с ИЛГ. В работе R.Channick и соавт. при изучении системы для ингаляции NO у 8 пациентов с персистирующей ЛГ (ПЛГ) только у 2 пациентов ингаляция продолжалась более 15 мин: у одного – 24 ч, у второго – 9 мес [8]. В нашем исследовании через 2 нед ингаляции NO СДЛА снизилось на 9,2%. Полученные нами данные согласуются с результатами работы G.Perez-Penate и соавт., которые изучали эффективность и безопасность 12-месячной ингаляции NO у одной пациентки с ИЛГ [9]. Авторы показали, что ингаляция NO в течение 12 мес была безопасна и эффективна: среднее ДЛА снизилось на 9%, при этом не было отмечено значимых побочных эффектов и проявлений токсичности NO.

В нашей работе было показано, что через 2 нед ингаляции NO толерантность к физической нагрузке существенно возросла. По данным ТШХ пациенты с исходных $473 \pm 47,6$ м стали проходить 512 ± 42 м ($p < 0,0001$). В связи с ограниченным числом работ по изучению влияния длительной ингаляции NO на толерантность к физической нагрузке, мы сравнили полученные нами данные с результатами исследования S.Parsons и соавт. [12]. В этой работе при изучении дистанции, проходимой пациентами с ЛГ за 6 мин при дыхании обычным воздухом и NO не было получено статистически значимых различий в ТШХ (543 ± 83 против $540 \pm 79,6$, $p > 0,05$). Результаты наших исследований можно сравнивать лишь условно, так как мы изучали эффект длительной ингаляции NO, в то время как Parsons и соавт. – короткого курса, чем, скорее всего, и можно объяснить различия в полученных результатах.

Нам не удалось найти в литературе данных по влиянию длительной ингаляции NO на параметры ЭхоКГ. По нашим данным, размеры камер сердца, толщина миокарда и полость ПЖ достоверно не изменились за время наблюдения. Скорее всего, это связано с относительно коротким периодом применения NO. Для регресса процессов структурного ремоделирования сердца необходимо более длительное время (месяцы), скорее всего, 2-недельный курс ингаляции NO был недостаточным.

Нами также впервые было показано, что уровень тромбксана B_2 , эндотелина и 6-кето-простагландина $F1\alpha$ не меняется в процессе 2-недельной ингаляции NO у пациентов с ПЛГ. При изучении влияния ингаляции NO на уровень эндотелина-1 и интерлейкина-8 на животной модели (свиньи) S.Trachsel и соавт. отметили статистически значимое снижение уровня эндотелина-1 [$0,1$ ($0,1-2,1$) pg/ml против $3,0$ ($2,5-7,5$) pg/ml, $p < 0,05$] и интерлейкина-8 [$1,5$ ($0-3,25$) ng/ml против 27 ($16-28$) ng/ml, $p < 0,05$] у животных с сохраненным резервом вазодилатации по сравнению с животными без этого резерва. При этом уровень тромбксана B_2 и 6-кето-простагландина значимо не отличался между группами [13]. В исследовании динамики эндотелина-1 у новорожденных с ПЛГ у новорожденных (ПЛГН) H.Christou и соавт. включили 46 новорожденных с ПЛГН и 15 здоровых новорожденных [14]. Пациенты с ПЛГН были разделены на две подгруппы: в 1-й подгруппе проводилась ингаляция NO, во 2-й – традиционная терапия. Авторы показали, что исходный уровень эндотелина-1 при ПЛГН был существенно выше, а концентрация циклического гуанизинмонофосфата (цГМФ) была достоверно ниже, чем в контрольной группе (средний уровень эндотелина-1 составил 28 против 11 pmol/L, $p = 0,0001$; цГМФ – 35 против

61 pmol/ml; $p = 0,0001$ соответственно). Уровень эндотелина-1 увеличивался в двух подгруппах пациентов с 1 по 24 ч с последующим снижением перед выздоровлением, при этом наиболее выраженное снижение наблюдалось в группе NO. Уровень цГМФ достоверно увеличивался только в подгруппе, получавшей NO (максимум повышения отмечался через 1 ч ингаляции NO – 61 pmol/ml), и по мере снижения концентрации NO уровень цГМФ также снижался. В группе традиционного лечения концентрация цГМФ достоверно не отличалась от исходной, существенно снижаясь лишь после выздоровления.

Выводы

1. При проведении «острой» пробы с NO СДЛА снижалось более чем на 10 мм рт. ст. до достижения уровня менее 40 мм рт. ст. у 4 пациентов из 12 (33%).

2. Ингаляция NO в течение 2 нед увеличивает толерантность к физической нагрузке, уменьшает степень выраженности одышки по шкале Борга и повышает концентрацию NO в выдыхаемом воздухе у пациентов с ИЛГ.

3. Ингаляция NO в течение 2 нед достоверно снижает уровень СДЛА по данным доплерЭхоКГ.

4. Уровни вазоактивных медиаторов (тромбксана B_2 , эндотелина-1 и 6-кето-простагландина $F1\alpha$) через 2 нед ингаляции NO достоверно не менялись.

5. Применение 2-недельного курса ингаляции NO в дозе 20 ppm в течение 4 ч в день у пациентов с ИЛГ не сопровождалось клинически значимыми нежелательными явлениями.

Литература

1. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–23.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–30.
3. Moncada S, Palmer R, Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109–42.
4. Johnson BD, Beck KC, Zeballos J et al. Advances in pulmonary laboratory testing. *Chest* 1999; 116: 1377–87.
5. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173–4.
6. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–11.
7. Morales-Blanchir J, Santos S, de Jover L et al. Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension. *Respir Med* 2004; 98: 225–34.
8. Channick RN, Newhart JW, Johnson FW et al. Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension: an ambulatory delivery system and initial clinical tests. *Chest* 1996; 109: 1545–9.
9. Perez-Penate G, Julia-Serda G, Pulido-Duque JM et al. One-year continuous inhaled nitric oxide for primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 119: 970–3.
10. Currie PJ, Seward JB, Chan KL et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 750–6.
11. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 (1): 111–7.
12. Parsons S, Celermajer D, Savidis E et al. The effect of inhaled nitric oxide on 6-minute walk distance in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114 (Suppl. 1): 70S–2S.
13. Trachsel S, Deby-Dupont G, Maurenbrecher E et al. Association between inflammatory mediators and response to inhaled nitric oxide in a model of endotoxin-induced lung injury. *Crit Care* 2008; 12 (5): R131.
14. Christou H, Adatia I, Van Marter LJ et al. Effect of inhaled nitric oxide on endothelin-1 and cyclic guanosine 5'-monophosphate plasma concentrations in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1997; 130: 603–11.

Артериальная гипертензия и бронхообструктивная патология – особенности клинической картины

Л.Г.Ратова¹, К.А.Зыков², Ю.А.Долгушева¹, О.Ю.Агапова², Б.М.Назаров¹, И.Е.Чазова¹

¹ИИК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития РФ

Резюме

Цель исследования – выявить особенности клинической картины у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и бронхообструктивными заболеваниями (БОЗ) патологией – хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы. В настоящий метаанализ были включены пациенты из 5 клинических исследований, проведенных в России в с 2005 по 2010 г. Возраст пациентов от 40 до 80 лет с эссенциальной или изолированной систолической АГ. Оценивались возраст, пол, артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО), поражение органов-мишеней (ПОМ), наличие ассоциированных клинических состояний (АКС). Результаты представлены в виде Mean±std.

Результаты. В анализ были включены 3409 пациентов. Из них 2936 пациентов имели АГ без БОЗ, 385 – АГ и ХОБЛ и 88 – АГ и БА. В группе АГ с ХОБЛ возраст пациентов был меньше (55,4±8,9 и 57,9±9,1, p<0,001), пациенты чаще курили (81,2 и 15,3%, p<0,001); у них был выше уровень АД (164,6±11,1/98,7±8,0 и 160,3±12,8/96,1±8,1, p<0,001), больше ЧСС (76,6±9,8 и 75,0±8,8, p=0,001). В группе ХОБЛ пациентов с 3 и более ФР было больше (91,4 и 76,1%, p<0,001); они чаще имели ПОМ (90,4 и 77,3%, p<0,001). Различий по частоте АКС ни в одной из групп не отмечено. Пациенты с АГ и БА имели сходные характеристики с больными АГ без БОЗ. ЧСС в группе АГ с БА была достоверно больше, чем в двух других группах (79,1±10,0, p<0,01). У пациентов с АГ и БА чаще выявлялось поражение почек (44,3 и 31,2%, p=0,01) чем у пациентов с АГ без БОЗ.

Заключение. Пациенты с АГ и БА характеризуются более высокой ЧСС, более частым развитием поражения почек и более высоким риском ССО при сопоставимой с больными АГ без БОЗ величине АД.

Пациенты с АГ и ХОБЛ имели ряд отличительных особенностей АГ по сравнению с пациентами с АГ без БОЗ (более молодой возраст, большее повышение АД, более частое ПОМ, выше риск развития ССО), что позволяет выделить сочетание АГ и ХОБЛ.

Arterial hypertension and obstructive lung disease – features of clinical picture

L.G.Ratova, K.A.Zykov, Yu.A.Dolguшева, O.Yu.Agapova, B.M.Nazarov, I.E.Chazova

Summary

Aim – to identify clinical features in patients with arterial hypertension (AH) without obstructive lung disease (OLD), AH with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and AH with bronchial asthma (BA).

Methods. A retrospective analysis of five clinical trials conducted in Russia from 2005 to 2010. The analysis included patients from 40 to 80 years with essential or isolated systolic AH. Age, sex, blood pressure (BP), heart rate (HR), risk factors (RF), cardiovascular complications (CVC), target organ damage (TOD), established CV disease were evaluated. Results are presented as Mean±std.

Results. The analysis included 3409 patients. Of these, 2936 patients had AH without OLD, 385 patients had AH with COPD and 88 AH with BA. In COPD with AH patients had lower age than without OLD or BA (55.4±8.9 and 57.9±9.1, p<0.001, respectively), more frequent smoking history (81.2 and 15.3%, p<0.001), higher BP (164.6±11.1/98.7±8.0 and 160.3±12.8/96.1±8.1, p<0.001), more HR (76.6±9.8 and 75.0±8.8, p=0.001). In AH with COPD group there were more patients with 3 or more RF (91.4 and 76.1%, p<0.001) more often TOD (90.4 and 77.3%, p<0.001). Differences between all groups in established CV disease were not observed. In BA with AH patients had similar basic characteristics from AH without OLD patients. The HR was authentically more than in two other groups (79.1±10.0, p<0.01). In AH with BA group there were more patients with renal damage (44.3 and 31.2%, p=0.01) or more RF (91.4 and 76.1%, p<0.001) more often TOD (90.4 and 77.3%, p<0.001) of than in patients with AH without OLD.

Conclusion. AH with BA patients have bigger HR, more often renal damage and higher risk of cardiovascular complications compared to the patients AH without OLD blood pressure. AH with COPD patients have distinctive clinical features in comparison to AH without OLD patients (lower age, more often target organ damage, higher risk of CVC) that allows to allocate AH with COPD among other comorbid diseases.

Сведения об авторах

Ратова Людмила Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. системных гипертензий ИИК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Зыков Кирилл Алексеевич – д-р мед. наук, руководитель лаб. пульмонологии ССЗ ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Долгушева Юлия Александровна – аспирант ИИК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Агапова Ольга Юрьевна – мл. науч. сотр., отд. системных гипертензий ИИК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Назаров Бадритдин Мухитдинович – аспирант отд. системных гипертензий ИИК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

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

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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сегодня занимают первое место среди причин заболеваемости и смертности в России и других странах [1]. В формировании структуры заболеваемости и смертности от патологии сердечно-сосудистой системы ведущую роль занимают артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения. Это может быть обусловлено как широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения РФ имеет повышенный уровень артериального давления – АД), так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска (ФР) основных ССЗ [2].

Болезни органов дыхания занимают четвертое место среди причин смерти в нашей стране [3]. Распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) по данным Всемирной организации здравоохранения составляет 9,3 на 1 тыс. населения среди мужчин и 7,3 на 1 тыс. населения среди женщин старше 40 лет [4, 5]. Распространенность бронхиальной астмы (БА) в разных странах колеблется от 4 до 18%, что не отражает истинной

ситуации [3, 6]. В последние десятилетия регистрируется устойчивый рост заболеваемости БА среди всех возрастных групп. В России ежегодно регистрируется до 120 тыс. новых случаев БА и число больных в настоящее время превышает 6 млн. До 3,6 тыс. человек ежегодно умирают от БА, несмотря на эффективные методы лечения [7].

По данным Н.Кароли и А.Реброва (2003 г.), при обследовании лиц с бронхообструктивными заболеваниями (БОЗ), к которым относятся ХОБЛ и БА, было установлено, что АГ имеют 34% обследованных. Выявлено, что частота АГ в сочетании с бронхиальной обструкцией нарастает с возрастом у мужчин и женщин. У большинства пациентов (87,5%) АГ развивалась на фоне заболеваний легких, в среднем через 11 лет, лишь в 12,5% АГ предшествовала развитию легочной патологии. Распространенность сочетания ХОБЛ у больных АГ составляет 28% [8]. Частое сочетание АГ и БОЗ, некоторые общие патогенетические механизмы, взаимоотношающее течение данных заболеваний формируют определенные клинические особенно-

сти этой коморбидной патологии, что требует от врача определенной тактики ведения таких пациентов [9, 10]. Наличие у пациента сочетания ССЗ и БОЗ ухудшает течение каждого из них. В этой связи необходимо выявление особенностей клинического течения АГ и БОЗ (ХОБЛ/БА) у пациентов с сочетанной патологией для формирования индивидуального подхода к их ведению.

Цель исследования: выявить особенности клинической картины у пациентов с АГ и БОЗ (ХОБЛ/БА).

Материалы и методы

В настоящий метаанализ включали пациентов из 5 клинических исследований, проведенных в России с 1 января 2005 г. по 30 декабря 2010 г. – СТРАТЕГИЯ А [11], ЭТНА [12], КОРИФЕЙ [12], ЛОТОС [13], РОЗА [14]. В эти исследования включали пациентов с эссенциальной АГ, не получающих антигипертензивную терапию (АГТ) или с неэффективной АГТ различными классами антигипертензивных препаратов. Исследования имели близкие критерии включения/исключения. На 1-м визите у всех пациентов собирали анамнез с выяснением имеющейся сопутствующей патологии и всех принимаемых лекарственных препаратов. Обязательные критерии включения во всех исследованиях – наличие эссенциальной АГ или изолированной систолической гипертензии, согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения:

- дыхательная недостаточность II функционального класса (ФК) и выше;
- недостаточность кровообращения II ФК и выше по NYHA;
- стенокардия II ФК и выше;
- острый инфаркт миокарда (ИМ) или перенесенный ИМ/нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес до включения в исследование;
- симптоматическая АГ;
- почечная недостаточность;
- сахарный диабет (СД) типа 1;
- СД типа 2 при необходимости лечения инсулином или декомпенсации на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов;
- любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии;

- атриовентрикулярная блокада 2 или 3-й степени;
- брадикардия 50 и менее уд/мин;
- синоатриальная блокада;
- синдром слабости синусового узла;
- заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции (тиреотоксикоз либо некомпенсированный гипотиреоз);
- регулярное использование нестероидных противовоспалительных и/или кортикостероидных препаратов (за исключением ингаляционных форм) и транквилизаторов;
- женщины детородного возраста с неэффективной контрацепцией;
- беременные и женщины в период лактации;
- пациенты с алкоголизмом и наркоманией;
- пациенты с онкологическими заболеваниями в анамнезе менее 5 лет. Значимым для нашего метаанализа критерием исключения во всех исследованиях было наличие дыхательной недостаточности II ФК и более, тяжелой БА или ХОБЛ. В метаанализе использовались только индивидуальные данные пациентов. В анализ включали пациентов в возрасте 40–80 лет, поскольку согласно рекомендациям GOLD ХОБЛ диагностируется именно с этого возраста [5]. Наличие у пациента диагноза ХОБЛ или БА устанавливалось согласно данным амбулаторной карты.

Пациенты были распределены на 3 группы: 1-я – больные АГ без ХОБЛ и БА, 2-я – больные АГ и ХОБЛ, 3-я – больные АГ и БА. В метаанализе оценивали возраст, вес, рост, пол, индекс массы тела, длительность АГ, статус курения (рассчитывался индекс пачко-лет – ИПЛ – длительность курения количество пачек, выкуриваемых за 1 день), наличие ФР, поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС) по данным анамнеза и проведенного обследования, показатели АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), данные лабораторных и инструментальных методов исследования (уровень креатинина, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, скорость клубочковой фильтрации – СКФ – по формуле MDRD, электрокардиография). Был рассчитан индекс Соколова–Лайона для оценки гипер-

Таблица 1. Характеристика пациентов с АГ, вошедших в метаанализ

Показатель	АГ без БОЗ	АГ+ХОБЛ	АГ+БА
Возраст, лет	57,9±9,1	55,4±8,9*	57,7±8,6
ИМТ, кг/м ²	29,9±4,8	29,8±4,7	30,3±5,0
Длительность АГ, лет	10,9±7,8	10,1±7,9	10,8±8,2
Курящие пациенты, %	15,3*	81,2*	12,5
Продолжительность курения, лет	24,4±10,7	26,6±10,7	–
ИПЛ	19,8±13,8	25,3±23,2*	–
Бросившие курить на момент включения, %	2,7*	18,8*	1,1
Продолжительность курения ранее, лет	17,6±10,5	22,3±12,5*	–
ИПЛ ранее	14,9±11,9	20,1±18,1	–
САД, мм рт. ст.	160,3±12,8	164,6±11,1*	161,6±16,2
ДАД, мм рт. ст.	96,1±8,1	98,7±8,0*	95,4±11,1
ЧСС, уд/мин	75,0±8,8	76,6±9,8*	79,1±10,0*
Креатинин, мкмоль/л	85,6±16,9	97,2±25,4*	84,8±27,6
Глюкоза, ммоль/л	5,5±1,3	5,5±1,2	5,7±1,8
Общий холестерин, ммоль/л	5,9±1,1	6,0±1,1*	6,1±1,2
СКФ по формуле MDRD, мл/мин/1,73м ²	73,0±20,5	68,8±20,8*	74,6±23,3
Индекс Соколова–Лайона, мм	23,6±8,6	26,0±8,8*	21,7±5,9

Примечание. * – $p < 0,05$. ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление. Достоверные результаты, полученные при сравнении группы с АГ с группами АГ с БОЗ. Учитывая недостаточность анамнестических данных по интенсивности курения у пациентов с АГ и БА, расчет длительности курения и ИПЛ проводить нецелесообразно.

трофии левого желудочка (ГЛЖ) и суточного мониторирования АД (СМАД).

Качественные данные оценивали с использованием метода χ^2 , метод сопряженных таблиц. Для оценки количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде Mean \pm std. Статистический анализ проведен с использованием пакета компьютерных программ Statistika 7.0. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Всего в анализ были включены 3409 пациентов с АГ. Из них 2936 имели АГ без БОЗ, 385 – АГ и ХОБЛ и 88 – АГ и БА. Средний возраст пациентов составил в группе АГ 57,9 \pm 9,1, в группе ХОБЛ 55,4 \pm 8,9, в группе БА 57,7 \pm 8,6 года.

При проведении анализа групп пациентов с АГ без БОЗ, с АГ+ХОБЛ и АГ+БА были получены следующие результаты (табл. 1).

При сравнении групп достоверные различия были выявлены между группами АГ+ХОБЛ и АГ без ХОБЛ. В группе АГ+ХОБЛ возраст пациентов был меньше (55,4 \pm 8,9; 57,9 \pm 9,1, $p < 0,001$), а ИПЛ и продолжительность курения больше (25,3 и 19,8%, $p < 0,03$; 22,3 и 17,6%, $p < 0,04$, соответственно), выше САД и ДАД (164,6 \pm 11,1/98,7 \pm 8,0 и 160,3 \pm 16,2/96,1 \pm 18,1, $p < 0,001$). В группе АГ+БА по сравнению с группой АГ+ХОБЛ и АГ без БОЗ величина ЧСС была достоверно выше (79,1 \pm 10,0, 76,6 \pm 9,8 и 75,0 \pm 8,8 уд/мин соответственно; $p < 0,01$). В группе АГ+ХОБЛ ЧСС также была достоверно выше, чем в группе с АГ без БОЗ. Пациенты с АГ и ХОБЛ по уровню АД не отличались от пациентов с АГ без БОЗ (рис. 1).

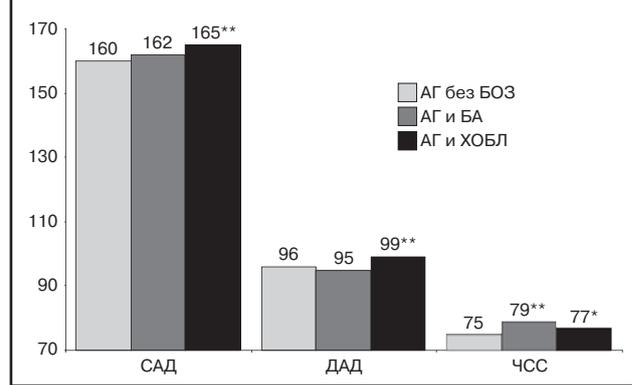
По данным СМАД в группе АГ+ХОБЛ были выше показатели среднесуточного САД (151,0 \pm 9,4/ и 147,2 \pm 10,4, $p < 0,03$) и среднего ночного АД (143,4 \pm 12,0/83,7 \pm 11,4 и 139,1 \pm 13,3/80,3 \pm 9,5; $p < 0,04$). Также была выше величина креатинина (97,2 \pm 25,4 и 85,6 \pm 16,9; $p < 0,001$) и более выражено снижение СКФ по формуле MDRD (68,8 \pm 20,8 и 73,0 \pm 20,5; $p < 0,03$), выше уровень общего холестерина (6,0 \pm 1,1 и 5,9 \pm 1,1; $p < 0,04$).

В группе АГ+ХОБЛ было больше пациентов с 3 и более ФР ССО по сравнению с группами АГ+БА и АГ без БОЗ (91,4, 66,7 и 76,1%; $p < 0,001$). У пациентов с АГ и БА по сравнению с пациентами с АГ без БОЗ чаще выявлялось поражение почек в виде снижения СКФ – у 44,3% по сравнению с 31,2% ($p = 0,01$), что привело к большей частоте ПОМ. Число ФР, а также частота встречаемости поражения сердца, сосудов и АКС были сопоставимы. В группе АГ+ХОБЛ по сравнению с группами АГ+БА и АГ без БОЗ чаще выявлялись ПОМ. ГЛЖ наблюдалась у 76,1% пациентов группы АГ+ХОБЛ, у 68,2% пациентов группы АГ+БА, у 67,9% пациентов группы АГ без БОЗ ($p < 0,001$ соответственно). Атеросклеротические бляшки (АСБ) в брахиоцефальных артериях имели 25,7, 21,6 и 20,8% пациентов соответственно ($p < 0,02$); поражение почек – 45, 44,3 и 31,9% ($p < 0,001$). Частота АКС в 3 группах достоверно не различалась. Риск ССО у пациентов с АГ и ХОБЛ/БА соответствовал высокому и очень высокому, пациентов с низким и средним рисками не было. У пациентов с АГ без БОЗ риск ССО был низким, средний риск – у 6%, высокий – у 45,7%, очень высокий – у 48,4% (рис. 2). В итоге пациенты с АГ и ХОБЛ/БА имели более высокий риск ССО по сравнению с пациентами АГ без БОЗ ($p < 0,01$).

Обсуждение

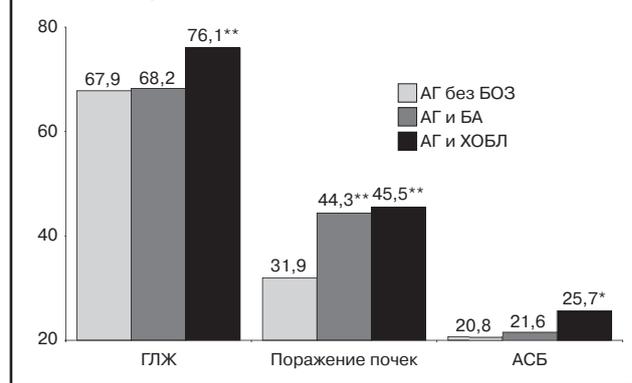
При анализе полученных данных были выявлены особенности клинической картины, наблюдаемые у пациентов с АГ и БОЗ (ХОБЛ/БА), которые необходимо учитывать при определении тактики ведения, назначения антигипертензивной и бронхолитической терапии. Эти отличительные признаки формируются под воздействием ряда факторов, влияющих на развитие и течение заболевания, и выделяют этих пациентов из общей популяции больных [9, 15]. Выявление и описание особенностей

Рис. 1. АД и ЧСС у пациентов с АГ, вошедших в метаанализ.



* – $p = 0,01$ по сравнению с АГ без БОЗ; ** – $p < 0,001$ по сравнению с АГ без БОЗ.

Рис. 2. ПОМ у пациентов с АГ, вошедших в метаанализ.



* – $p = 0,02$ по сравнению с АГ без БОЗ; ** – $p < 0,001$ по сравнению с АГ без БОЗ.

клинической картины сочетания АГ с ХОБЛ/БА необходимо из-за возможного влияния на прогноз, различного ответа на лечение и создания отдельной тактики лечения данной группы пациентов [9, 10]. Например, имеются данные об отрицательном влиянии скорости падения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на частоту развития ССО [16]. Однако $ОФВ_1$ не оценивался у пациентов, принимавших участие в исследованиях, вошедших в этот метаанализ. Также отсутствие результатов спирографии не позволило разделить пациентов в зависимости от степени тяжести бронхиальной обструкции для отдельного анализа. Исключение пациентов с дыхательной недостаточностью II ФК и выше предполагает отсутствие больных с тяжелой ХОБЛ/БА и не позволяет судить об истинной распространенности ХОБЛ и БА среди пациентов с АГ.

В нашем анализе, включавшем 3409 пациентов с АГ, было выявлено, что при сочетании АГ и БОЗ (ХОБЛ) наблюдается более раннее развитие и более тяжелое течение АГ, повышается риск развития ССО. Более молодой возраст и меньшая длительность АГ в комбинации с более высоким АД, как офисным, так и по данным СМАД ($p < 0,05$), в группе АГ+ХОБЛ по сравнению с группой АГ без БОЗ можно объяснить тем, что при сочетании с ХОБЛ АГ имеет более тяжелое течение. Общими ФР развития БОЗ и АГ являются курение, ожирение, загрязнение окружающей среды [1, 3, 5]. При оценке частоты встречаемости факторов, влияющих на стратификацию риска ССО, в группе АГ+ХОБЛ было больше пациентов с 3 и более ФР.

Практически у всех больных АГ и ХОБЛ присутствовал такой значимый ФР, как курение в настоящее время или в анамнезе, который относится к общим predisposing факторам развития бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологии [17]. Курение – самый распространенный и важный ФР развития ХОБЛ, влияет на развитие ССЗ и на прогноз. В нашем метаанализе пациенты с

АГ и ХОБЛ имели более длительный стаж курения ($p < 0,05$) и более высокий показатель по ИПЛ ($p < 0,05$). Известно, что у больных АГ величина и длительность повышения АД при курении намного больше и сопровождаются снижением эффективности АГТ. Отчетливое воздействие курения на сердечно-сосудистую систему связано с активацией симпатической нервной системы (САС), что приводит к увеличению силы сокращения миокарда и потребления им кислорода, а также повышению ЧСС и АД, которое способствует повышению риска развития ССО. Вдыхание сигаретного дыма способствует воспалению в легочной ткани, что приводит к разрушению стенок альвеол (формирование эмфиземы легких) и активации фибробластов (развитие фиброза бронхов). Следствием этих патологических изменений становятся прогрессирующее ограничение скорости воздушного потока и развитие ХОБЛ [5].

Отмечается тесная взаимосвязь между курением и возникновением системной воспалительной реакции, интенсификацией процессов оксидативного стресса, нарушением эндотелиальной функции [18–20]. У курящих пациентов уменьшается возможность достижения целевого уровня АД [1], затрудняется достижение контроля БА [21], повышается частота обострений и вероятность развития инфекционных осложнений ХОБЛ [22], что в конечном итоге увеличивает частоту госпитализаций. Среди пациентов с ХОБЛ, госпитализированных с ИМ, курящих было на 44% больше, чем в когорте лиц без ХОБЛ [23], а среди пациентов с ХОБЛ частота ССО также была выше у курящих [24]. Из полученных результатов можно сделать вывод, что у пациентов с ХОБЛ АГ может развиваться раньше и протекать более тяжело из-за наличия общих ФР и особенностей патогенеза обоих заболеваний. Необходимо учитывать, что исключение пациентов с дыхательной недостаточностью II ФК и выше предполагает отсутствие больных с тяжелой ХОБЛ и БА, что отражается на полученных результатах.

Поскольку ХОБЛ обычно развивается у длительно курящих лиц в среднем возрасте, они часто страдают другими заболеваниями, ФР которых являются курение и/или возраст. Довольно часто в клинической практике встречаются пациенты с сочетанием ХОБЛ, АГ, ишемической болезни сердца и СД типа 2. Известно, что с увеличением выраженности бронхообструктивного синдрома у пациентов с ХОБЛ нарастает частота встречаемости коморбидной патологии с ССЗ, в первую очередь с АГ, и СД типа 2. Степень тяжести бронхообструктивного синдрома у пациентов с ХОБЛ и коморбидной АГ либо другими ССЗ также оказывает отрицательное влияние на прогноз [8]. Потенциальные механизмы, объясняющие взаимосвязь между дыхательной недостаточностью, ССЗ и СД, могут быть ассоциированы с повышенным ИМТ, слабостью дыхательной мускулатуры, нейропатией у пациентов с СД и другими факторами. Важную роль в патогенезе этой коморбидной патологии играет хроническое неспецифическое воспаление, так как провоспалительные цитокины, С-реактивный белок, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- α способствуют развитию инсулинорезистентности. Последняя провоцирует развитие или усугубляет течение АГ, ассоциируется с более частыми ПОМ и повышает риск развития ССО.

АГ и ХОБЛ – гетерогенные заболевания, которые развиваются с участием большого числа ФР и имеют множество механизмов развития, которые практически невозможно поместить в рамки единой патогенетической теории. Основными патогенетическими механизмами развития и прогрессирования АГ и других ССЗ у пациентов с ХОБЛ являются: неспецифическое воспаление, артериальная гипоксемия и гиперкапния, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), САС, колебания внутригрудного давления вследствие бронхиальной обструкции, нарушение гемодинамики в малом круге, микроциркуляторные и гемореоло-

гические нарушения [5, 25]. Известно, что по мере прогрессирования ХОБЛ происходит значительное увеличение уровня катехоламинов, в частности норадреналина. Сохранение высокого уровня норадреналина при ХОБЛ свидетельствует о нарушении метаболической функции легких и роли САС в становлении и прогрессировании АГ [17]. При БОЗ активируется перекисное окисление липидов и протеолитических ферментов, индуцируются цитокиновые реакции. Итогом этих процессов становится повышенный выброс провоспалительных факторов (С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов-1, 6 и 8), активация системного воспалительного ответа и дисфункция эндотелия сосудов и бронхиального дерева. У больных ХОБЛ также имеет место повышение активности РААС. Изучение функционального состояния РААС у пациентов с бронхиальной обструкцией в сочетании с АГ констатировало ее высокую активность уже в начальной стадии [17, 25, 26]. Доказана взаимосвязь между повышением уровня ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в период обострения ХОБЛ и уменьшением его в период ремиссии заболевания [27]. У пациентов с АГ повышение активности АПФ сопровождается увеличением частоты развития ПОМ, в том числе ГЛЖ, что свидетельствует о существенной роли РААС в более частом развитии ПОМ у пациентов с АГ и ХОБЛ [28–31]. Это подтверждают полученные нами результаты о большей частоте ПОМ у пациентов с АГ и ХОБЛ по сравнению с пациентами с АГ без БОЗ. Меньшую частоту ПОМ у пациентов с АГ и БА по сравнению с АГ и ХОБЛ можно объяснить различными характеристиками воспалительного процесса и различной обратимостью бронхиальной обструкции.

Общность патогенеза ХОБЛ и АГ также определяется проблемой оксидативного стресса и воспаления. У больных ХОБЛ выявлено наличие системного хронического воспаления в периоды обострения и ремиссии. Оксидативный стресс, в частности активные формы кислорода, становятся причиной разрушения оксида азота, что приводит к эндотелиальной дисфункции, играющей важную роль у пациентов с АГ [32, 33]. Таким образом, оксидативный стресс и воспаление – взаимосвязанные процессы, играющие важную роль в развитии и прогрессировании ХОБЛ [34] и АГ [35].

Доказано также очевидное влияние оксидативного стресса на развитие атеросклероза у пациентов с АГ и ХОБЛ. У включенных в данный метаанализ был выше уровень общего холестерина ($p < 0,04$), и чаще выявлялись АСБ по сравнению с пациентами с АГ без БОЗ ($p < 0,02$). На течение АГ и развитие атеросклероза у пациентов с АГ и ХОБЛ существенное влияние оказывают не только первичные, но и вторичные продукты оксидативного стресса – малоновый альдегид и ацилгидроперекиси (диеновые конъюгаты) [36, 37], которые приводят к повреждению сосудистой стенки и вазоконстрикции.

ЧСС была выше в группе АГ+БА по сравнению с группами АГ+ХОБЛ и АГ без БОЗ ($p < 0,001$) и в группе АГ+ХОБЛ по сравнению с группой АГ без БОЗ. Повышение ЧСС – прогностически неблагоприятный фактор, который является независимым ФР ССЗ и смертности и может привести к увеличению риска ССО. Повышение ЧСС у пациентов с АГ и БА или ХОБЛ может быть связано со стимуляцией САС на фоне терапии β -агонистами.

Анализируя полученные нами результаты, можно сделать вывод, что сочетание АГ с ХОБЛ/БА формирует различную клиническую картину течения коморбидной патологии, но в любом случае повышает риск развития ССО. Учитывая сопоставимость групп АГ+ХОБЛ и АГ+БА по основным исходным характеристикам, можно предположить, что различия между ними по величине АД и частоте ПОМ связаны с особенностями патогенеза ХОБЛ и БА. В основе развития ХОБЛ и БА лежит хроническое воспаление в бронхах, однако его характер различен: при ХОБЛ – нейтрофильный, а при БА – эозинофильный. Для

установления влияния разных типов воспаления необходимы дополнительные исследования для подробного анализа и сравнения больных АГ с БА и АГ с ХОБЛ. Таким образом, сложное взаимодействие множества факторов приводит к формированию особой клинической картины у пациентов с АГ и БОЗ, оказывающей значимое влияние на течение обоих заболеваний и выделяющее этих пациентов из общей популяции больных АГ и ХОБЛ/БА.

Заключение

Пациенты с АГ и БА характеризуются более высокой ЧСС, более частым развитием поражения почек и повышенным риском ССО при сопоставимой с больными АГ без БОЗ величине АД. Нами выделен ряд отличительных особенностей течения АГ у пациентов с ХОБЛ (более ранняя манифестация заболевания, курение, большее повышение АД, более частые ПОМ и повышенный риск ССО), которые достоверно отличаются по данным признакам от группы пациентов с АГ без БОЗ, что позволяет отдельно выделить сочетание АГ и ХОБЛ. Выделение клинических особенностей течения АГ у пациентов, имеющих сочетание АГ и ХОБЛ/БА, делает целесообразным формирование соответствующих рекомендаций по алгоритмам диагностики и лечения. Для этого необходимы дополнительные исследования.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–25.
2. Шальнова С., Кукушкин С., Маюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность к терапии. Врач. 2009; 12: 39–42.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Update Dec 2011.
4. Российский статистический ежегодник. М., 2011.
5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Update Dec 2011.
6. Masoloni M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA, Dissemination Committee report. Allergy 2004; 59 (5): 469–78.
7. Чучалин АГ. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия. 2010.
8. Mannino, Thorn D. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD EurRespir J 2008; 32 (4): 962–9.
9. Miravittles M, Calle M, Soler-CataluDa J. Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines. Arch Bronconeumol 2012; 48 (3): 86–98.
10. Thomas M, Taylor R. Assessing inflammatory phenotypes and improving the cost-effectiveness of asthma and COPD care in the community. Prim Care Respir J 2011; 20 (4): 349–50.
11. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Галаявич А.С. и соавт. Антигипертензивная эффективность антагонистов кальция у больных с артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений. Системные гипертензии. 2008; 4: 29–32.
12. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика, 2007.
13. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Фиксированная комбинация β-блокатора и диуретика в лечении больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2010; 4: 25–8.
14. Чазова И.Е., Кухарчук В.В., Ратова Л.Г., Каминная В.И. Лечение дислипидемии у пациентов с артериальной гипертензией. Тер. арх. 2007; 4: 53–7.

15. Anderson D, Macnee W. Targeted treatment in COPD: a multi-system approach for a multi-system disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009; 4: 321–35.
16. Antonisen N, Connett J, Enright P, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 333–9.
17. Серебрякова В.И., Литвинов А.С. Клинико-патогенетические аспекты нейроэндокринной регуляции при сочетании бронхогенной обструкции с артериальной гипертензией. Тез. докл. научной конференции СПбГМА им. И.И. Мечникова «Актуальные вопросы нарушений», 1997; 165.
18. van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. Eur Respir J 2000; 15 (5): 915–21.
19. Celli B.R., Macnee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23(6): 932–46.
20. Fabbri LM, Ferrari R. Chronic disease in the elderly: back to the future of internal medicine. Breathe 2006; 3 (1): 40–9.
21. Thomson N, Cbaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. Eur Respir J 2004; 24(5): 822–33.
22. Rahman I, Morrison D, Donaldson K. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1055–60.
23. Bebar S, Panosb A, Reicher-Reiss H et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infarction: SPRINT Study Group. Am J Med 1992; 93 (6): 637–41.
24. Eisner M, Yelin E, Trupin L, Blanc P. The influence of chronic respiratory conditions on health status and work disability. Am J Public Health 2002; 92 (9): 1506–13.
25. Zimmerman B, Sybertz E, Wong P. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. J Hypertens 1984; 2: 581–7.
26. Меметов КА, Бойков М.П. Особенности гемодинамики большого и малого кругов кровообращения у больных бронхиальной астмой во время приступа удушья. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики внутренних болезней. М., 1992; с. 367.
27. Kanazawa H, Sbraisbi S, Hirata K, Yoshikawa J. Imbalance between levels of nitrogen oxides and peroxynitrite inhibitory activity in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2003; 58: 106–9.
28. Бобров В.А., Поливода С.Н., Боброва В.И. Состояние миокарда, гемодинамика и прерсорные гуморальные субстанции у больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией. Клиническая медицина. 1989; 11 (67): 31–5.
29. Мухарлямов Н.М. Легочное сердце. Медицина. М., 1973; с. 263.
30. Задионченко В.С. Артериальная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких. Анахарсис. 2005.
31. Gan W, Man S, Senthilselvan A, Sin D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax 2004; 59: 574–80.
32. Cadrillo C, Kilcoyne C, Quyyumi A et al. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in essential hypertension. Circulation 1998; 97: 851–6.
33. Panza J, Casino P, Kilcoyne C, Quyyumi A. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. Circulation 1993; 87: 468–74.
34. Repine JE, Bast A, Lankhorst L. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 341–57.
35. Nosratala D, Bernardo R. Mechanisms of Disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. Nature Clin Pract Nephrol 2006; 2 (10): 582–93.
36. Ярема Н.И., Рудык Б.И. Липопроотеиды и перекисное окисление липидов при гипертонической болезни и проведении гипотензивной терапии. Тер. арх. 1991; 8: 144–46.
37. Paredi P, Kharitonov SA, Leak D et al. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 369–7.

Обзор мероприятия

VIII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия: от А.Л.Мясникова до наших дней»

Конгресс проводился 5–7 марта 2012 г. по инициативе Российского медицинского общества по артериальной гипертензии.

5 марта 2012 г. в рамках конгресса состоялся научный симпозиум «Выбор терапии артериальной гипертензии в зависимости от клинической ситуации» при поддержке компании Берингер Ингельхайм.

В рамках симпозиума выступили эксперты:

К.Наркевич – профессор, член президиума, президент Европейского общества артериальной гипертензии в 2009–2011 гг., Медицинский университет, отдел гипертензии и диабетологии, Гданьск, Польша;

И.Е.Чазова – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ, Президент РМОАГ;

О.Д.Остроумова – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, МГМСУ, вице-президент РМОАГ;

Ю.А.Карпов – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ, вице-президент РМОАГ.

Event Review

Eighth All-Russian Congress on Arterial Hypertension: from A.L.Myasnikov to Our Days

The Congress was held on the initiative of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension on March 5–7, 2012.

Within the framework of the Congress, the Scientific Symposium on Choice of Therapy for Arterial Hypertension Depending on Clinical Situation was held with the assistance of Boehringer Ingelheim on March 5, 2012.

Доклад профессора К.Наркевича был посвящен проблеме лечения артериальной гипертензии (АГ).

В начале своего сообщения докладчик отметил, что (АГ) является одним из самых значимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти. В настоящее время в мире около 1 млрд человек страдают АГ. Через несколько лет количество больных АГ увеличится до 1,5 млрд, что связано со старением населения. АГ – третья по счету причина инвалидизации, которая главным образом связана с инсультами. Безусловно, важно обозначить зависимость уровня артериального давления (АД) и его связь с сердечно-сосудистым риском (ССР). Эта связь не зависит от возраста пациента: чем выше уровень АД, тем выше риск ССО. В целом для популяции нужно стараться достичь уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. Однако у пациентов высокого ССР следует стремиться к достижению уровня АД менее 130/80. При этих уровнях АД можно добиться необходимой органопroteкции. Многочисленными исследованиями подтверждено, что контроль уровня АД может быть высокоэффективным, в том числе в отношении показателей заболеваемости и смертности.

Значительную часть своего доклада профессор Наркевич посвятил оценке уровня риска сердечно-сосудистых событий (ССС). Эволюция сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) начинается довольно рано. Сначала появляются факторы риска (ФР), затем на довольно ранних стадиях развивается поражение органов-мишеней (ПОМ), и через некоторое время эти изменения манифестируют в виде развернутой сердечно-сосудистой патологии. Субклиническое ПОМ необходимо пытаться подвратить обратному развитию как можно раньше и быстрее, поскольку только тогда это будет иметь хороший результат. В 2007 г. в Journal of Hypertension опубликованы рекомендации по лечению АГ, большая часть которых посвящена оценке ССР (см. таблицу). Стратификация ССР в зависимости от уровня АД хорошо известна. Важно, что наличие ПОМ существенно повышает риск ССС при одном и том же уровне АД. Крайне высокий риск ССС имеют пациенты а АГ 3-й степени (систолическое АД – САД – ≥ 180 мм рт. ст., диастолическое – ДАД – ≥ 110 мм рт. ст.) и большие с высоким уровнем пульсового АД. Сопоставив шкалу SCORE и шкалу, рекомендуемую Европейским обществом кардиологов, профессор Наркевич заключил, что применение второй из них, учитывающей ПОМ, позволяет выявлять значительно больше пациентов с высокой угрозой ССО.

Факторы, влияющие на недостаточный контроль АГ:

- недостаточная первичная профилактика (недостаточная физическая активность, отсутствие ограничения потребления соли, абдоминальное ожирение);
- недостаточная приверженность пациентов;
- неправильная оценка ССР;
- терапевтическая инертность врачей, что проявляется сохранением схемы лечения при незначительном выходе уровня АД за пределы ожидаемого.

В этой связи докладчик отметил значение приверженности пациентов лечению и полезность ежедневного ведения пациентами дневника АД, что позволяет объективно оценивать эффективность терапии, а также вовлекает пациентов в процесс лечения, повышая понимание и ответственность с их стороны, улучшает приверженность лечению.

Профессор Наркевич призвал к упрощению схем терапии АГ, в частности использованию комбинированной терапии фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов (АГП). Для пациента может быть сложно применять препараты 2–3 раза в день, вследствие чего может нарушаться схема приема. Эффект от такой терапии окажется недостаточным, и будет утрачена приверженность терапии.

Кроме того, на приверженность лечению влияет наличие побочных эффектов, поэтому важно, чтобы они были минимальны, особенно у молодых гипертоников, при высокой эффективности препарата.

В Италии D.Mancia проведено исследование, подтвердившее, что разные препараты по-разному воспринимаются пациентами, поскольку имеют различный профиль безопасности. Препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), – одни из лучших с точки зрения переносимости и приверженности терапии.

Также докладчик привлек внимание слушателей к результатам крупного исследования ONTARGET, в котором сравнивались представители двух классов блокаторов РААС – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рамиприл и блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) телмисартан. Исследование проводилось среди пациентов с очень высоким риском. Было доказано, что телмисартан и рамиприл с точки зрения профилактики ССС были сопоставимы эффективны. Единственное отличие было зафиксировано при сравнении побочных действий: БРА переносился лучше ИАПФ.

Подводя итог, докладчик отметил, что кардиологи должны оценивать не только уровень АД, но и ССР. Не-

Стратификация ССР.					
Другие ФР, поражение ПОМ и заболевания	Нормальное САД 120–129 мм рт. ст. или ДАД 80–84 мм рт. ст.	Высокое нормальное САД 130–139 мм рт. ст. или ДАД 85–89 мм рт. ст.	АГ 1-й степени САД 140–159 мм рт. ст. или ДАД 90–99 мм рт. ст.	АГ 2-й степени САД 160–179 мм рт. ст. или ДАД 100–109 мм рт. ст.	АГ 3-й степени САД \geq 180 мм рт. ст. или ДАД \geq 110 мм рт. ст.
Отсутствие других ФР	Обычный	Обычный	Низкий	Умеренный	Высокий
1–2 ФР	Низкий	Низкий	Умеренный	Умеренный	Очень высокий
3 и более ФР, МС, поражение ПОМ или диабет	Умеренный	Высокий	Высокий	Высокий	Очень высокий
Заболевание сосудов или почек	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

2007 ESH–ESC Guidelines J Hypertens 2007; 25: 1105–87.

Примечание. МС – метаболический синдром.

обходимо учитывать все факторы, влияющие на контроль АД, включая и побочные эффекты препаратов. Врачам следует выбирать препараты с наилучшей переносимостью и хорошим антигипертензивным эффектом.

Свое сообщение профессор И.Е.Чазова назвала «Комбинированная терапия артериальной гипертензии от А.Л.Мясникова до наших дней».

Профессор Чазова начала доклад с показа фотографии 1964 г., на которой запечатлены А.Л.Мясников и Пол Уайт после награждения А.Л.Мясникова международной премией «Золотой стетоскоп». В те времена мнения кардиологов о необходимости лечения АГ находились в диапазоне от «гипертония может быть важным компенсаторным механизмом, в который нельзя вмешиваться, даже если бы мы могли ею управлять» до «при гипертонической болезни в ее ранних стадиях очень часто оказывает терапевтический эффект любое, почти индифферентное средство, в которое верит больной». Сегодня представления о необходимости и возможности лечения АГ принципиально изменились.

Далее профессор Чазова кратко изложила историю антигипертензивной терапии с 1940-х годов, когда был создан резерпин, до настоящего времени – эры препаратов, влияющих на РААС (ИАПФ, сартаны, ингибиторы ренина).

За это время эволюцию претерпели не только сами препараты, но и подходы к их назначению, использованию комбинаций АГП, в том числе фиксированных. Комбинированная терапия для лечения пациентов с АГ применялась и ранее, но в начале 1990-х годов было рекомендовано использовать максимальные дозы монотерапии и только в крайнем случае переходить на комбинацию АГП. В конце 1990-х было доказано, что комбинированная терапия необходима большинству пациентов с АГ. 2000-е годы – это годы приоритета фиксированных комбинаций АГП. С 2001 г. выходят Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению АГ, и в 2010 г. были пересмотрены уже в четвертый раз. В них всем пациентам рекомендуется достижение целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст., а пациентам с поражением почек необходимо достигать более низких целевых значений АД менее 130/80 мм рт. ст. для минимизации риска ССО и смерти от них.

В рекомендациях 2010 г. отмечено, что монотерапия на старте лечения может быть выбрана только для пациентов с низким или средним риском. Комбинированная терапия должна быть назначена практически всем пациентам с высоким или очень высоким риском ССО. Это обусловлено и тем, что при комбинированной терапии назначение препаратов с различными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого АД, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов и подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Применение фиксированных комбинаций

АГП в одной таблетке повышает приверженность лечению. Это особенно актуально для больных АГ 1 и 2-й степени, большинство из которых не испытывают дискомфорта от повышения АД и не мотивированы к лечению. Клиническая практика подтверждает верность этих рекомендаций. Результаты национального фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР 3 подтвердили, что в последнее время большинство врачей отдают предпочтение свободным или фиксированным комбинациям АГП, в то время как монотерапия назначается лишь немногим пациентам. Национальные рекомендации 2010 г. отличаются наличием схем и таблиц, посвященных комбинированию АГП для лечения АГ, в том числе рациональным и нерациональным комбинациям, показаниями к назначению различных комбинаций АГП. Эти таблицы, несомненно, востребованы практическими врачами.

Какие же комбинации наиболее часто назначают пациентам с АГ в нашей стране? По результатам исследования ПИФАГОР-3 на 1-м месте находятся комбинации, содержащие ИАПФ и диуретик, однако частота их назначения постепенно снижается. Второе место занимают сартаны в комбинации с диуретиком, и частота их назначения в последние годы неуклонно растет. Профессор Чазова отметила, что в целом ряде исследований, в частности исследовании АТОС, было выявлено, что назначение комбинации с сартаном оказывало более выраженный антигипертензивный эффект, нежели комбинация антагониста кальция и диуретика.

Профессор Чазова привела результаты сравнительного исследования TALENT у пациентов с высоким ССР. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я принимала монотерапию телмисартаном в дозе 80 мг, 2-я – монотерапию нифедипином 20 мг, 3-я – комбинацию нифедипина ГИТС 20 мг с телмисартаном 80 мг. Через 8 нед все пациенты были переведены на прием комбинации телмисартана с нифедипином еще на 16 нед. Через 2 нед лечения было достигнуто достоверное снижение АД во всех трех группах, однако оно было достоверно больше у пациентов, принимавших комбинированную терапию телмисартаном с нифедипином ГИТС ($p=0,003$ и $p=0,02$). По данным суточного мониторирования АД через 8 нед лечения на фоне терапии комбинацией также был достигнут достоверно больший антигипертензивный эффект ($p=0,001$ и $p=0,04$). Особенно важен тот факт, что индекс равномерности антигипертензивного эффекта в группах, которые сразу получали комбинированную терапию, был достоверно выше, чем в группах монотерапии. Перевод всех пациентов с монотерапии на комбинацию телмисартана с нифедипином ГИТС привело к дополнительному достоверному снижению АД.

В заключение профессор Чазова отметила, что назначение комбинированной терапии преимущественно в виде фиксированных комбинаций (2- или даже 3-компонентных) позволит контролировать АД более каче-

Рис. 1. Физиологические эффекты агонистов рецепторов PPAR-γ.

PPARγ: тканеспецифические эффекты	
Жировая ткань	<ul style="list-style-type: none"> • дифференцировка адипоцитов • потребление глюкозы мышцами • экспрессия TNFα
β-клетки	<ul style="list-style-type: none"> • морфология и структура клеток
Сосуды	<ul style="list-style-type: none"> • размер, тип и вибрация молекул адгезии • функция эндотелия • атерогенность липидов
Печень	<ul style="list-style-type: none"> • синтез глюкозы и ЛПОНП • инсулинорезистентность печени
Мышцы	<ul style="list-style-type: none"> • поглощение и утилизация глюкозы
Почки	<ul style="list-style-type: none"> • структура и функции клубочков

ственно, быстрее и с меньшей вероятностью развития побочных эффектов, что чрезвычайно важно для врачей и пациентов.

Профессор О.Д.Остроумова посвятила свой доклад возможностям PPAR-γ активации в коррекции метаболических нарушений.

PPAR-рецепторы называют так по английской аббревиатуре от Peroxisome proliferator-activated receptors. Они активируют пролиферацию пероксисом – группу ядерных рецепторов, функционирующих в качестве фактора транскрипции.

Идентифицировано 3 типа PPAR-рецепторов: α, γ и δ (β). PPAR-α – экспрессируется в печени, почках, сердце, мышцах, жировой ткани.

PPAR-β/δ – экспрессируется во многих тканях, преимущественно в жировой.

PPAR-γ экспрессируется в трех формах:

- γ1 – во всех тканях, включая сердце, поджелудочную железу, селезенку, толстый кишечник;
- γ2 – большей частью экспрессируется в адипоцитах;
- γ3 – синтезируется в макрофагах, толстом кишечнике, белой жировой ткани.

PPAR-γ участвует в процессах метаболизма липидов, глюкозы, дифференцировке адипоцитов, воспалении, опухолевом росте. В норме его содержание одинаково во всех адипоцитах, тогда как при ожирении его уровень в 2 раза выше в подкожно-жировой клетчатке по сравнению с висцеральными адипоцитами. PPAR-γ управляет транскрипцией значительного количества генов, в том числе тех, которые кодируют митохондриальные, пероксисомальные и некоторые микросомальные ферменты метаболизма жирных кислот в печени.

Путем очень сложного механизма все PPAR-рецепторы влияют на транскрипцию гена. Функция самого PPAR-рецептора регулируется лигандами. Эндогенными лиганда-

ми PPAR-рецепторов выступают свободные жирные кислоты. Лекарственные вещества, которые влияют на активность PPAR-рецепторов, также могут быть лигандами. Для PPAR-γ – это фибраты, розиглитазон, некоторые препараты, применяемые для лечения АГ.

PPAR-рецепторы расположены практически во всех тканях, соответственно существуют тканеспецифические эффекты.

Агонисты PPAR-α модифицируют метаболизм триглицеридов, влияют на цикл воспаления и другие процессы.

Агонисты PPAR-γ модулируют функцию адипоцитов, улучшают метаболизм глюкозы, прерывают цикл воспаления и т.д. (рис. 1).

Среди применяемых сегодня АГП лишь некоторые влияют на активность PPAR-рецепторов. Речь идет о сартанах – антагонистах рецепторов к ангиотензину II. Достаточно давно известно, что телмисартан (препарат Микардис) обладает уникальной способностью влияния на PPAR-рецепторы по сравнению с другими представителями сартанов, он в 20 раз сильнее по активации PPARγ-рецепторов по сравнению с другими сартанами. Для клинической практики очень важно, что этот эффект телмисартан оказывает в своих терапевтических концентрациях. Телмисартан является также агонистом и PPARα-рецепторов, тем самым значительно улучшает углеводный и липидный обмен, влияет на процессы воспаления. С определенной долей вероятности можно сказать, что телмисартан представляет собой препарат с двойным механизмом действия. С одной стороны, он блокирует РААС, тем самым влияя и на уровень АД. Второй механизм действия – активация PPARγ-рецепторов – обеспечивает телмисартану уникальные метаболические свойства – снижение инсулинорезистентности, корригирующее влияние на липидный обмен, также уменьшение клеточного воспаления, клеточной пролиферации, т.е. ингибирование процессов атеросклероза и улучшение параметров липидного обмена (рис. 2). Благодаря второму механизму действия телмисартан выделяется среди препаратов класса.

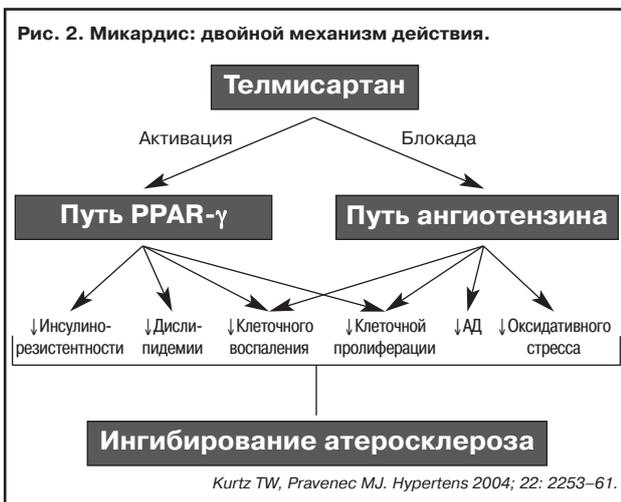
Среди всех БРА только Микардис оказывает влияние на рецепторы PPAR-γ в терапевтических концентрациях.

Далее профессор Остроумова привела результаты ряда сравнительных исследований, в которых выявлено преимущество телмисартана перед лозартаном и олмесартаном по влиянию на углеводный обмен.

Было показано преимущество:

- влияния телмисартана на уровень глюкозы в подгруппах пациентов с АГ, сахарным диабетом типа 2 и избыточным весом;
- телмисартана перед эпросартаном по влиянию на параметры липидного обмена. Эта уникальная способность агонистов рецепторов PPAR-α выявлена только у телмисартана;
- телмисартана 40 мг перед нифедипином ГИТС по способности улучшать липидный обмен. Показательно то, что именно антагонисты кальция, в том числе нифедипин ГИТС, являются эталонным классом АГП по влиянию на липидный обмен.

Безусловно, положительные метаболические свойства по влиянию на жировой и углеводный обмены и способность снижать процессы воспаления оказывают вазопротективное действие и тормозят процессы атеросклероза. В отличие от антагонистов кальция и ИАПФ, у сартанов пока не доказан класс-эффект по вазопротективным свойствам, а исследования на них практически не проводились. Тем ценнее данные по отдельным сартанам. Так, в исследовании Uchida et al. через 3 мес применения телмисартана 40 мг отмечено снижение скорости пульсовой волны, т.е. телмисартан влияет на процессы эластичности. Кроме того, благодаря двойному механизму действия телмисартану удалось «обыграть» рамиприл по влиянию на функцию эндотелия в другом исследовании.



Есть еще одна экспериментальная работа, где сравнивались телми- и эпросартан. Выявлено, что телмисартан повышает уровень оксида азота в эндотелии сосудов через PPAR- γ -зависимый механизм. Подобного эффекта у эпросартана выявлено не было.

Профессор Остроумова остановилась на органопротективных свойствах сартанов. PPAR- γ -рецепторы расположены в том числе в почках, и их активация играет большую роль в нефропротективных эффектах, доказанных у телмисартана. В исследовании AMADEO у пациентов с АГ и сахарным диабетом типа 2 с выраженными явлениями нефропатии сравнивали телмисартан и лозартан. Согласно выводам исследователей по нефропротективному эффекту телмисартан превзошел лозартан.

Вклад активации PPAR γ -рецепторов позволил телмисартану в большей степени оказывать кардиопротективный эффект, нежели ИАПФ рамиприлу. Благодаря двойному механизму действия, подтвержденному исследованием ONTARGET, телмисартану удалось показать свое преимущество в ряде ситуаций. В настоящее время выявленные в этом исследовании свойства телмисартана закрепились в показаниях к его применению, в которых, помимо АГ, значится повышенный ССР, включающий диабетическое поражение жизненно важных органов, ишемическую болезнь сердца (ИБС), периферический и церебральный атеросклероз.

В заключение профессор Остроумова отметила, что уникальность препарата с двойным механизмом действия телмисартана расширяет возможности в снижении ССР.

Предваряя следующее выступление, профессор Чазова отметила, что телмисартан – это единственный представитель класса БРА, показанный для лечения высокого и очень высокого риска. Эффекты телмисартана были выявлены в многогранном исследовании ONTARGET.

Этому исследованию было посвящено выступление профессора Ю.А. Карпова «Исследование ONTARGET: результаты для практики».

Профессор Карпов отметил, что недавно завершённое исследование ONTARGET во многом открыло новые перспективы в улучшении профилактики и лечении ССЗ. Дело в том, что блокада РААС является одним из важнейших направлений в лечении пациентов, страдающих ССЗ. Существует большой перечень показаний для применения классов, блокирующих активность РААС. В этом плане уже около 10 лет назад в исследовании HOPE было доказано, что у пациентов с высоким риском ССО представитель класса ИАПФ рамиприл против плацебо значительно уменьшает развитие осложнений, в частности снижает риск нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда (ИМ), уменьшение смертности от сердечно-сосудистых причин. Последующие исследования показали, в частности, значительное снижение риска ИМ у больных со стабильными формами при использовании ИАПФ.

Было решено исследовать другие возможности блокады РААС, не только на уровне АПФ, как работают ИАПФ, но и влияние на рецепторы к АТ II. Было организовано крупномасштабное исследование ONTARGET, состоящее из двух больших частей и включавшее 25 тыс. пациентов. В первой части исследования проводилось сравнение терапии в 3 группах: 1-я группа получала терапию телмисартаном 80 мг/сут, 2-я – рамиприлом 10 мг/сут, 3-я – комбинированную терапию телмисартаном 80 и рамиприлом 10 мг/сут. Во вторую часть исследования включали пациентов с непереносимостью ИАПФ. В этом случае сравнение телмисартана 80 мг проводилось с плацебо.

Профессор Карпов обратил внимание на то, что помимо изучения отдаленного исхода, влияние на конечные точки (развитие ИМ, нарушение мозгового кровообращения и смерти от сердечно-сосудистых причин), а также риска развития сердечной недостаточности, в исследовании был запланирован ряд дополнительных проектов. В их рамках изучалось влияние лекарственной те-

рапии на очень важные характеристики, позволяющие относить больных к высокому риску развития ССО.

По своим характеристикам пациенты, включенные в исследование ONTARGET и HOPE, во многом совпадали. Вместе с тем значительная часть пациентов, включенных в исследование ONTARGET, имели исходную АГ и при этом отнесли к категории высокого риска развития ССО.

Докладчик отметил, что в исследовании ONTARGET был продемонстрирован АД-снижающий эффект используемых АПФ, причем особенно он был выражен в группе комбинированного лечения рамиприлом с телмисартаном.

По результатам терапии в плане снижения риска развития ССО в трех перечисленных группах был сделан вывод о том, что все примененные стратегии привели к одинаковому клиническому результату. Кроме того, анализ, проведенный при сопоставлении результатов лечения в группах телмисартана и рамиприла по наиболее важным показателям в подгруппах больных с ИБС, без нее, с разным исходным уровнем АД, с наличием и отсутствием диабета, в различном возрастном диапазоне, не продемонстрировал каких-либо отличий в достигнутых результатах.

Вместе с тем у пациентов, получающих комбинированную терапию, значительно чаще отмечается нарушение функционального состояния почек, а у получающих терапию рамиприлом значительно чаще отмечалось развитие кашля. Это свидетельствует о том, что приверженность и переносимость терапии телмисартаном оказались достоверно лучше.

Таким образом был сделан вывод о том, что телмисартан в дозе 80 мг/сут оказывает клинически сопоставимый эффект с терапией рамиприлом 10 мг/сут, предотвращая развитие всех значимых событий: сердечно-сосудистой смертности, ИМ, нарушения мозгового кровообращения, случаев госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности. Вместе с тем телмисартан продемонстрировал лучшую переносимость лечения, реже отмечался риск развития нежелательных явлений, что позволяет рассчитывать на улучшение ситуации при длительном использовании этого препарата.

Поскольку в группе комбинированной терапии значительно увеличилось количество почечных дисфункций, отмены лекарственных препаратов по разным причинам, был сделан вывод о неблагоприятности использования данной схемы терапии. Этот успех привел к тому, что в ряде национальных рекомендаций, в частности в российских, было значительно ограничено применение комбинации ИАПФ и БРА, а в других рекомендациях, в частности в недавно появившихся схемах комбинированной лечения АГ Американского общества по АГ, указанная комбинация не рекомендуется для лечения.

Профессор Карпов отметил, что к настоящему времени проведено огромное количество исследований эффективности БРА по влиянию на показатели заболеваемости и смертности. По количеству включенных исследований в крупнейшие проекты препарат телмисартан является одним из наиболее хорошо изученных и применяемых для лечения больных с АГ и пациентов с ССР. БРА демонстрируют очень высокую степень безопасности. В частности, в одной из работ указывается, что применение БРА ассоциируется со значительным снижением частоты и прогрессирования болезни Альцгеймера в мужской когорте.

В заключение профессор Карпов отметил, что блокаторы РААС являются одним из важнейших направлений в лечении не только АГ, но и других ССЗ. По результатам исследования ONTARGET для препарата телмисартан в 2009 г. было зафиксировано новое показание в лечении АГ: применение у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском ССЗ для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Таким образом, используя этот препарат в лечении больных не только АГ, но и пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССЗ, можно рассчитывать на значительное улучшение прогноза.

Список литературы находится в редакции.