

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Альфред Сислей (1880)

Том №9 №3
2012

В номере

Терапевтические режимы лечения пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени

Органопroteкция и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией

Пациент с артериальной гипертензией и ассоциированными клиническими состояниями

Неотложная помощь при гипертоническом кризе

Артериальная гипертензия у пожилых и у молодых пациентов

Артериальная гипертензия и острый инсульт

Немедикаментозные методы лечения пациентов с артериальной гипертензией и бронхообструктивной патологией



Системные Гипертензии
Том №9, №3, 2012
System Hypertension
Том №9, №3, 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

| | |
|--------------------------------|-----------------------------|
| Р.С. Карпов (Томск) | Ю.М. Поздняков (Жуковский) |
| О.А. Кисляк (Москва) | А.Н. Рогоза (Москва) |
| М.В. Леонова (Москва) | Г.И. Симонова (Новосибирск) |
| А.Ю. Литвин (Москва) | Ю.М. Сиренко (Киев) |
| Т.В. Мартынюк (Москва) | В.В. Скибицкий (Краснодар) |
| В.А. Невзорова (Владивосток) | С.Н. Терещенко (Москва) |
| Ю.П. Никитин (Новосибирск) | А.В. Туев (Пермь) |
| М.Ю. Огарков (Кемерово) | Т.В. Тюрина |
| Е.В. Ощепкова (Москва), | (Ленинградская область) |
| Н.Б. Перепеч (Санкт-Петербург) | И.И. Чукаева (Москва) |
| Т.А. Петричко (Хабаровск) | С.С. Якушин (Рязань) |

Содержание

КАРДИОЛОГИЯ

| | |
|--|----|
| Первые результаты международного клинического исследования ГЕМЕРА: два терапевтических режима для эффективного лечения пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени И.Е.Чазова, Т.В.Мартынюк | 5 |
| Пациент с артериальной гипертензией и ассоциированными клиническими состояниями: вопросы лечения О.А.Кисляк, М.С.Леонтьева | 14 |
| Возможности дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов фелодипина в обеспечении органопротекции и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией Н.М.Чихладзе | 18 |
| Оценка симпатической активности для дифференцированного оказания неотложной помощи при повышении артериального давления В.В.Руксин, О.В.Гришин, Н.В.Головкин | 23 |
| Эффективность терапии лерканидипином при артериальной гипертензии у пожилых Н.М.Чихладзе | 29 |
| Использование фиксированных комбинаций антигипертензивных средств – панацея в снижении сердечно-сосудистых осложнений? О.Д.Остроумова, Т.Ф.Гусева, О.В.Бондарец | 34 |
| Стратегия антигипертензивной терапии у пожилых больных артериальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: результаты Российского исследования ХАРИЗМА-3 И.Е.Чазова, Т.В.Мартынюк, Д.В.Небиеридзе, С.В.Недогода, Л.Г.Ратова | 39 |

КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ

| | |
|--|----|
| Артериальная гипертензия при остром инсульте – друг или враг? (Лекция) С.В.Царенко | 48 |
|--|----|

ОБЗОРЫ

| | |
|---|----|
| Немедикаментозные методы лечения пациентов с артериальной гипертензией и бронхообструктивной патологией К.А.Зыков, Л.Г.Ратова, О.Ю.Агапова, И.Е.Чазова | 54 |
| Особенности факторов риска, механизмов развития, клинического течения и поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией молодого возраста И.М.Чернова, М.М.Лукиянов, С.Е.Сердюк, С.А.Бойцов | 60 |

НОВОСТИ

| | |
|--|----|
| Обзор мероприятия. 8 июня 2012 г., Москва. Заседание совета экспертов «Новое в комбинированной терапии артериальной гипертензии» при поддержке компании Берингер Ингельхайм | 66 |
|--|----|

Contents

CARDIOLOGY

| | |
|---|----|
| The first results of the international clinical trial GEMERA: two therapy regimens for the effective treatment of patients with grades 1–2 hypertension I.E.Chazova, T.V.Martynyuk | 5 |
| A patient with essential hypertension and associated clinical conditions: Treatment issues O.A.Kislyak, M.S.Leontyeva | 14 |
| Capacities of the dihydropyridine calcium channel blocker felodipine therapy to protect organs and to reduce a cardiovascular risk in patients with essential hypertension N.M.Chikhladze | 18 |
| Evaluation of sympathetic activity for differential treatment in case of hypertensive emergencies V.V.Ruksin, O.V.Grishin, N.V.Golovkin | 23 |
| Efficiency of lercanidipine therapy for essential hypertension in the elderly N.M.Chikhladze | 29 |
| Is the use of fixed-dose antihypertensive combinations a panacea for reduction of cardiovascular events? O.D.Ostroumova, T.F.Guseva, O.V.Bondarets | 34 |
| Antihypertensive therapy strategy in elderly hypertensive patients at high risk for cardiovascular events: Russian trial HARISMA-3 results I.E.Chazova, T.V.Martynyuk, D.V.Nebieridze, S.V.Nedogoda, L.G.Ratova | 39 |

CARDIONEUROLOGY

| | |
|---|----|
| Arterial hypertension in acute stroke: a friend or an enemy? (A lecture) S.V.Tsarenko | 48 |
|---|----|

REVIEWS

| | |
|---|----|
| Non-drug therapy in treatment of patients with arterial hypertension and obstructive pulmonary disease K.A.Zykov, L.G.Ratova, O.Y.Agapova, I.E.Chazova | 54 |
| Features of the risk factors, mechanisms of development, clinical manifestations and target organ damage in young hypertensive patients I.M.Chernova, M.M.Loukianov, S.E.Serdyuk, S.A.Boytsov | 60 |

NEWS

| | |
|---|----|
| Event Review. Moscow, June 8, 2012. Meeting of the Board of Expert on Novelty in Combination Therapy for Arterial Hypertension under support of Boehringer Ingelheim Co. | 66 |
|---|----|

Первые результаты международного клинического исследования ГЕМЕРА: два терапевтических режима для эффективного лечения пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени

И.Е.Чазова, Т.В.Мартынюк

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

Резюме

Целью международного исследования ГЕМЕРА (*Clinical Efficacy and Safety assessment of two treatment regimes: Ampril and Lorista based therapy in combination with HCTZ and Tenox in the treatment of patients with mild to moderate hypertension*) явилась оценка эффективности и безопасности двух терапевтических режимов, основанных на применении рамиприла или лозартана (в качестве базовой терапии) в комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) и амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени.

Материал и методы. В многоцентровое открытое проспективное рандомизированное контролируемое, сравнительное исследование до назначения рамиприла (Амприлан 5 мг) или лозартана (Лориста 50 мг). В каждом из них в случае достижения целевых уровней артериального давления (АД) при применении монотерапии к 4-й неделе было предусмотрено присоединение амлодипина (Тенокс 5 мг) или ГХТ (Амприлан НЛ® или Лориста Н®), через 8 нед – 3-го антигипертензивного препарата (АГП).

Результаты. 347 больных АГ 1–2-й степени в возрасте от 18 до 84 лет (в среднем 56 лет) завершили 12-недельный период лечения без отклонений от протокола. Соотношение мужчин и женщин составило 39 и 61% соответственно. Клиническое АД на момент включения у больных составило 157,64/95,5 мм рт. ст. К 4-й неделе монотерапии рамиприлом 5 мг или лозартаном 50 мг АД снизилось до 142,9/87,4 мм рт. ст. Присоединение 2-го АГП способствовало дальнейшему снижению АД до 131,8/81,9 мм рт. ст., к 12-й неделе лечения наблюдалось дальнейшее снижение АД до 127,6/79,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Через 4 нед лечения 35% больных достигли целевого АД при применении рамиприла 5 мг или лозартана 50 мг. К 8-й неделе наблюдения в результате применения 2-компонентной терапии число больных, достигших целевого уровня, увеличилось до 75%. Усиление терапии на последующие 4 нед за счет присоединения 3-го АГП повысило процент больных до 94%. При изучении терапевтического режима, основанного на применении лозартана, было выявлено, что примерно 1/3 больных достигала целевого АД при применении монотерапии лозартана в дозе 50 мг, присоединение 2-го АГП потребовалось 20% (ГХТ) и 22% больных (амлодипин). После 8 нед АГТ 1% больных, продолживших прием лозартана, потребовалось присоединение амлодипина. Назначение комбинации 3 АГП применялось всего у 10% больных. Из них 1% больных к терапии Лористой Н присоединялся амлодипин, 9% больных, получавших лозартан и амлодипин, через 8 нед к терапии был добавлен ГХТ. Примерно 1/3 больных при назначении лозартана 50 мг или рамиприла 5 мг достигали целевого АД. 2-компонентная терапия, включающая рамиприл или лозартан в сочетании с диуретиком, применялась у 18 и 20% соответственно, с амлодипином – у 23 и 24% больных соответственно. 3-компонентную терапию, включающую рамиприл или лозартан, амлодипин и ГХТ, принимали 28 и 19% больных соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами, отмечаемыми более чем у 1% больных, явились головокружение (2,4%), утомляемость (1,8%) и кашель (1,2%).

Выводы. Два терапевтических режима в исследовании ГЕМЕРА, основанные на базовой терапии рамиприлом или лозартаном у больных АГ 1–2-й степени, оказались высокоэффективными и позволяли достигнуть целевого уровня АД у подавляющего большинства больных (94%). Применение монотерапии рамиприлом и лозартаном оказалось одинаково эффективным у больных АГ 1–2-й степени и привело к стабилизации уровня АД на целевом уровне у 1/3 больных (37% – лозартан, 31% – рамиприл). Присоединение 2-го АГП (амлодипина 5 мг или ГХТ 12,5 мг) потребовалось 44% больных в группе лозартана и 41% – в группе рамиприла, а добавление 3-го АГП стало необходимым 28% при стартовой терапии рамиприлом и 19% – лозартаном. Оба терапевтических режима были сопоставимыми с точки зрения безопасности проводимой терапии, а побочные эффекты были редкими (менее 2% больных), маловыраженными и не потребовали отмены терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, гидрохлоротиазид, амлодипин, рамиприл, лозартан.

The first results of the international clinical trial GEMERA: two therapy regimens for the effective treatment of patients with grades 1–2 hypertension

I.E.Chazova, T.V.Martyniuk

Summary

The objective of the international trial GEMERA (*Clinical Efficacy and Safety assessment of two treatment regimens: Ampril and Lorista*) was to assess the efficacy and safety of two therapy regimens based on the use of ramipril or losartan (as a basic therapy) in combination with hydrochlorothiazide (HCTZ) or amlodipine in patients with grades 1–2 hypertension.

Subjects and methods. This multicenter prospective randomized open-label controlled parallel-group comparative trial enrolled 347 hypertensive patients in 3 countries: Russia (166 patients), Croatia, and Ukraine. The follow-up duration was 12 weeks in patients not receiving antihypertensive therapy (AHT) and 13 weeks, including a one-week wash-out period, in those who had previously received AHT. Two therapy regimens used in the trial are based on the administration of ramipril (Amprilan 5 mg) or losartan (Lorista 50 mg). Each of them provided for the addition of amlodipine (Tenox 5 mg) or HCTZ (Amprilan HLR or Lorista HR) at 4 weeks of monotherapy and a third antihypertensive drug (AHD) after 8 weeks if blood pressure (BP) goals were not achieved.

Results. Three hundred and forty-seven patients aged 18 to 84 years (mean age 56 years) with grades 1–2 hypertension completed 12 weeks of therapy, by following the protocol. The male/female ratio was 39:61. The patients' inclusion BP was 157,64/95,5 mm Hg. BP decreased to 142,8/87,4 mm Hg at week 4 of monotherapy with ramipril 5 mg or losartan 50 mg. The addition of a second AHD contributed to a further BP reduction to 131,8/81,9 mm Hg; at week 12 of therapy there was a further BP decrease to 127,6/79,7 mm Hg ($p < 0,001$). 35% of the patients achieved BP goals following 4 weeks of therapy with ramipril 5 mg or losartan 50 mg. At 8 weeks of the follow-up, the number of patients achieving the BP goals increased up to 75% due to double-drug therapy. The enhanced therapy for further 4 weeks, by adding a third AHD, increased the percentage of the patients up to 94%. A study of the losartan-based therapy regimen revealed that nearly one third of the patients achieved BP goals during monotherapy with losartan 50 mg; 20% of the patients on HCTZ and 22% of those on amlodipine needed a second AHD. After 8 weeks of AHT, 1% of the patients who continued taking losartan required that amlodipine be added. Triple AHD therapy was used only in 10% of the patients. In 1% of the patients, amlodipine was added to Lorista H therapy, in 9% of the patients taking losartan and amlodipine, HCTZ was added 8 weeks after the therapy. About one third of the patients receiving losartan 50 mg or ramipril 5 mg achieved BP goals. Double-drug therapy comprising ramipril or losartan in combination with the diuretic was used in 18 and 20% of the patients, respectively, in combination with amlodipine in 23 and 24%, respectively. Triple-drug therapy involving ramipril or losartan, amlodipine, and HCTZ was used in 28 and 19% of the patients, respectively. The most common adverse reactions noted in more than 1% of the patients were dizziness (2,4%), fatigability (1,8%), and cough (1,2%).

Conclusion. The two therapy regimens in the GEMERA trial, which were based on a basic therapy with ramipril or losartan for patients with grades 1–2 hypertension, proved to be highly effective and allowed the vast majority (94%) of the patients to achieve BP goals. Monotherapy with ramipril or losartan turned out to be equally effective in patients with grades 1–2 hypertension and led to the stabilization of BP goals in one third of the patients (37 and 31% of those on losartan and ramipril, respectively). The addition of a second AHD (amlodipine 5 mg or HCTZ 12.5 mg) was required by 44 % of the patients in the losartan group and by 41% in the ramipril group and that of a third AHD became necessary in 28 and 19% of the patients receiving the starting therapy with ramipril or losartan, respectively. Both therapy regimens were comparable in terms of safety and their side effects were rare (in less than 2% of the patients) and less pronounced and required no therapy discontinuation.

Key words: arterial hypertension, combination antihypertensive therapy, hydrochlorothiazide, amlodipine, ramipril, losartan.

Сведения об авторах

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, дир. ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, руж. отд. системных гипертензий

Мартынюк Тамара Витальевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. системных гипертензий ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Для реализации главной цели лечения больных артериальной гипертензией (АГ) – максимального снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе фатальных, – во всех случаях лечения необходимо достигать целевого уровня артериального давления (АД) [1, 2]. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (4-й пересмотр) в результате лечения больных величина АД должна быть менее 140/90 мм рт. ст., что является в настоящее время целевым уровнем. При хорошей переносимости назначенной терапии целесообразно снижение АД до более низких значений, что особенно актуально для пациентов с высоким и очень высоким риском ССО. У этой категории больных в течение 4 нед необходимо снизить АД до уровня 140/90 мм рт. ст. и ниже, а в дальнейшем, при условии хорошей переносимости, до 130–139/80–89 мм рт. ст. [1, 2].

Для достижения указанных уровней АД часто бывает недостаточно назначения единственного антигипертензивного препарата (АПТ). Так, примерно у 50% больных АГ 1-й степени при отсутствии ССО возможно достижение целевого АД на фоне монотерапии [1]. При АГ 2 и 3-й степени и наличии поражений органов-мишеней (ПОМ), ассоциированных клиниче-

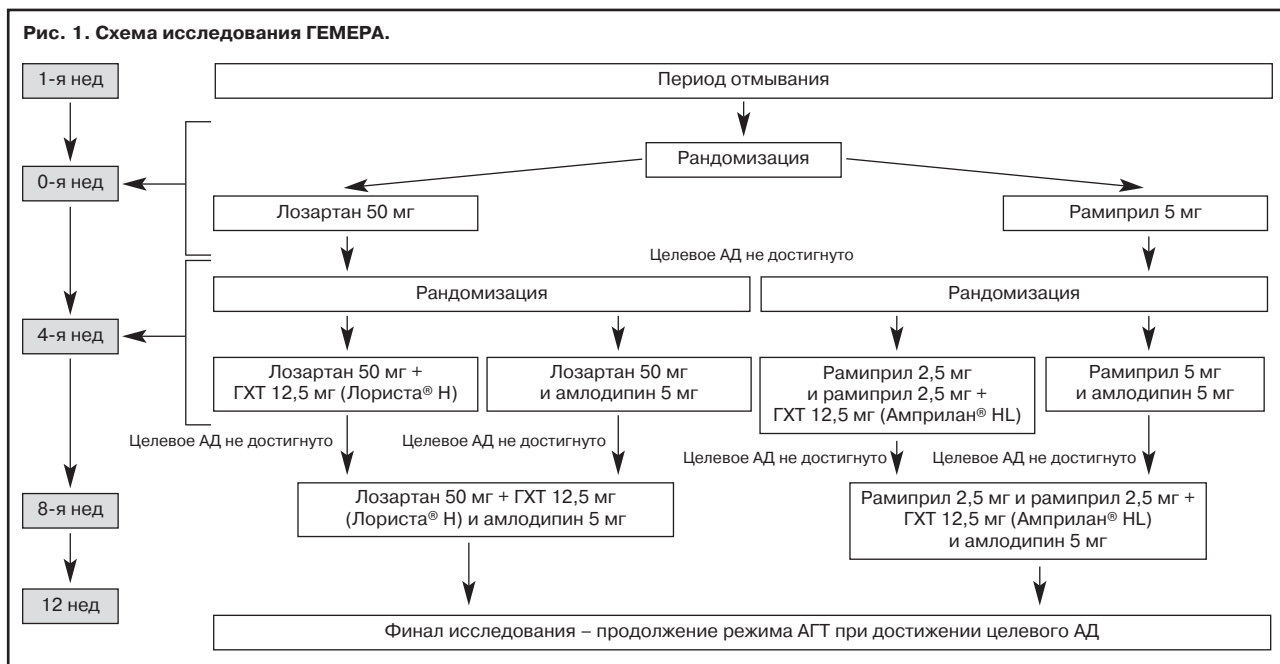
ских состояний, сахарного диабета (СД) и метаболического синдрома в большинстве случаев может потребоваться комбинация из 2 и даже 3 АПТ.

В настоящее время в зависимости от исходного риска ССО рекомендуются две стратегии стартовой антигипертензивной терапии (АГТ): монотерапия и низкодозовая комбинированная терапия с последующим увеличением количества и/или доз лекарственных средств при необходимости [1]. Монотерапия на старте лечения может быть выбрана для пациентов с низким или средним риском. Комбинация двух препаратов в низких дозах должна быть предпочтительна у больных с высоким или очень высоким риском ССО.

Монотерапия базируется на поиске оптимального для больного АПТ, при отсутствии эффекта целесообразен переход на комбинированную терапию. Низкодозовая комбинированная терапия на старте лечения предусматривает подбор эффективной комбинации препаратов с разными механизмами действия. Каждый из указанных подходов имеет свои преимущества и недостатки. Важным преимуществом низкодозовой монотерапии является то, что при удачном подборе АПТ больной не будет принимать лишний препарат. Однако эта стратегия требует кропотливого поиска оптимального для больного АПТ с частой

сменой лекарств и их дозировок, что может привести к снижению приверженности пациентов лечению.

Очевидными преимуществами комбинированной АГТ при назначении препаратов с разными механизмами действия является повышение эффективности лечения и надежное достижение целевого АД, а также улучшение профиля переносимости за счет снижения количества побочных эффектов лекарственных средств [3]. Комбинированная АГТ позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Применение фиксированных комбинаций АПТ в одной таблетке обладает неоспоримым преимуществом по сравнению с произвольной комбинированной терапией двумя и более АПТ. Это простота назначения и процесса титрования дозы АПТ, которая повышает приверженность лечению; потенцирование антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов, входящих в данную комбинированную таблетку; увеличение процента пациентов, «отвечающих» на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов; уменьшение частоты побочных эффектов как за счет небольшой дозы входящих в состав таблетки препаратов, так и за счет их взаимной ней-



трализации; уменьшение стоимости лечения [1, 3].

Пациентам с АД $\geq 160/100$ мм рт. ст., имеющим высокий и очень высокий риск ССО, полнородовая комбинированная терапия может быть назначена на старте лечения. Примерно у 15–20% пациентов контроль АД не достигается при использовании 2 препаратов, и тогда используется комбинация из трех и более лекарственных средств.

Вопросы оптимизации медикаментозной терапии у больных АГ являются актуальными, поэтому основной целью исследования ГЕМЕРА (**Clinical Efficacy and Safety assessment of two treatment regimens: Ampril and Lorista based therapy in combination with HCTZ and Tenox in the treatment of patients with mild to moderate hypertension**) явилась оценка эффективности и безопасности двух терапевтических режимов, основанных на применении рамиприла или лозартана (в качестве базовой терапии) в комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) и амлодипином у пациентов с АГ 1–2-й степени.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

- Выявить число пациентов, достигших целевых уровней АД при каждом варианте проводимой в исследовании АГТ.
- Сравнить эффективность проводимых в исследовании вариантов АГТ.
- Оценить безопасность разных режимов АГТ.

Материалы и методы

Международное многоцентровое клиническое исследование ГЕМЕРА проводилось в трех странах – России, Хорватии и Украине. По дизайну оно явилось открытым проспективным рандомизированным, контролируемым сравнительным и проводилось в параллельных группах. В каждой из стран-участников в исследовании принимали участие несколько центров. В России координатором исследования ГЕМЕРА была член-корреспондент РАМН, проф. И.Е.Чазова. Исследование проводилось в 8 городах РФ, в 11 клинических центрах, которые возглавляли проф. М.В.Архипов (Екатеринбург), проф. Ю.И.Гринштейн (Красноярск), проф. С.Я.Ерегин (Ярославль), проф. Ю.А.Карпов (Москва), проф. О.Д.Остроумова (Москва), проф. С.В.Недогода (Волгоград), проф. А.В.Панов (Санкт-Петербург), проф. Т.В.Тюрина (Санкт-Петербург), проф. С.В.Шлык (Ростов-на-Дону), проф. С.С.Якушин (Рязань).

Из 347 пациентов, включенных в исследование ГЕМЕРА, в России приняли участие 166 человек. Исследо-

вание ГЕМЕРА проводилось в условиях обычной клинической практики. Продолжительность периода включения составила 3 мес. Для больных, не получавших АГТ в течение как минимум 12 нед, длительность наблюдения составила 12 нед, для больных, ранее получавших АГТ с учетом 1-недельного периода отмывания, – 13 нед.

Критериями включения в исследование ГЕМЕРА являлись:

- возраст у мужчин и женщин старше 18 лет;
- пациенты с АГ 1–2-й степени при систолическом артериальном давлении (САД) 140–179 мм рт. ст. и/или диастолическом артериальном давлении (ДАД) 90–109 мм рт. ст.;
- подписанное информированное согласие.

Критериями исключения были:

- пациенты с симптоматической АГ вследствие эндокринных заболеваний (феохромацитомы, первичный гиперальдостеронизм, синдром Кушинга, акромегалия);

- с гиповолемией вследствие бессолевой диеты, диализа, диареи или рвоты;
- с реноваскулярной АГ, билатеральным стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки;
- с гемодинамически значимым стенозом аорты;
- с гиперчувствительностью к любому из препаратов, используемых в исследовании АГТ;
- с ангионевротическим отеком в анамнезе (наследственный, идиопатический или вызванный предшествующей терапией);
- со злокачественной АГ;
- с энцефалопатией вследствие АГ;
- перенесшие кардиоваскулярное событие (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), транзиторная ишемическая атака или цереброваскулярный инсульт) менее чем за 3 мес до включения в исследование;
- со стенокардией и/или сердечной недостаточностью, получавшие те-



Рис. 2. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания у больных в исследовании ГЕМЕРА.

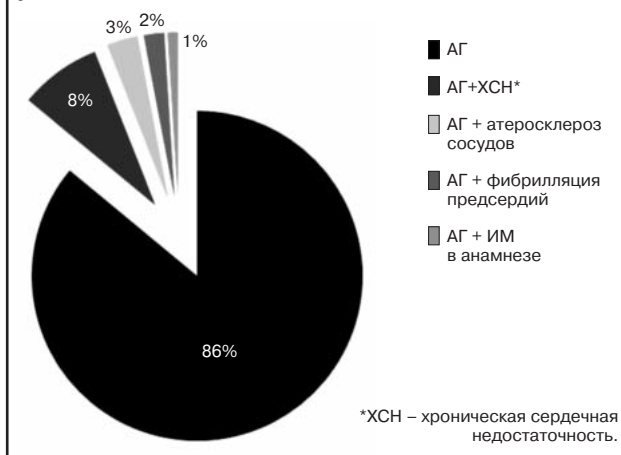


Рис. 3. Предшествующая монотерапия у больных в исследовании ГЕМЕРА.

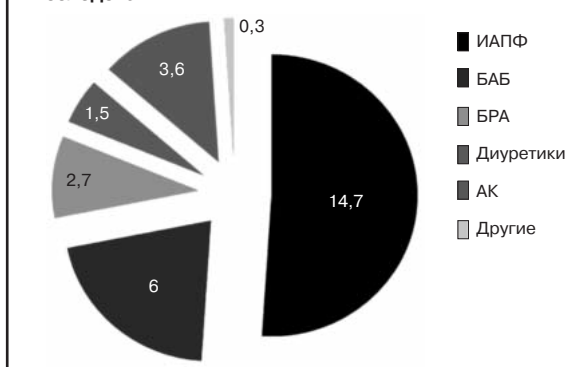
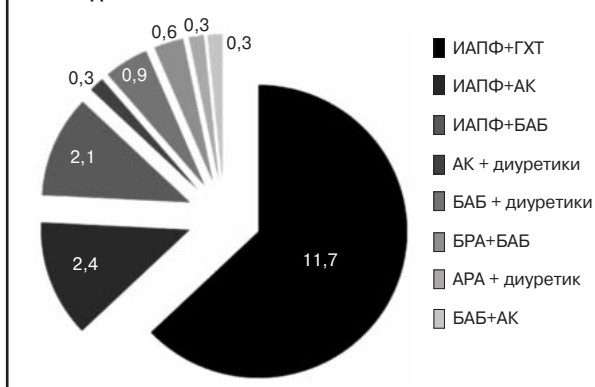


Рис. 4. Предшествующая комбинированная АГТ у больных в исследовании ГЕМЕРА.



рапию β-адреноблокаторами (БАБ) или антагонистами кальция (АК);

- с сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (NYHA);
- с острыми и хроническими заболеваниями печени в стадии обострения и/или с уровнем печеночных ферментов аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы, превышавшим нормальные показатели более чем в 2 раза;
- с почечной недостаточностью при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин;
- с нарушением функции почек и возможной протеинурией;
- с клинически значимыми отклонениями от нормы следующих лабораторных показателей: количества эритроцитов, уровня гемоглобина, количества лейкоцитов, количества тромбоцитов, уровня глюкозы, креатинина, натрия, калия, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и общего билирубина в плазме крови;

Рис. 5. Динамика АД: снижение САД на 30 мм рт. ст., ДАД – на 16 мм рт. ст.

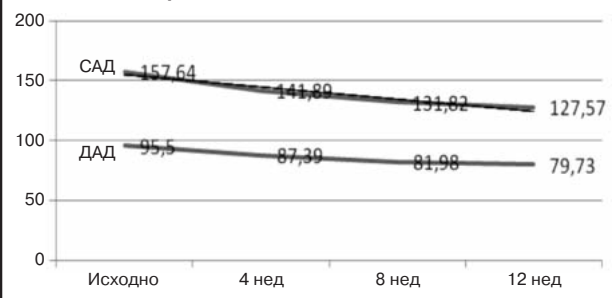
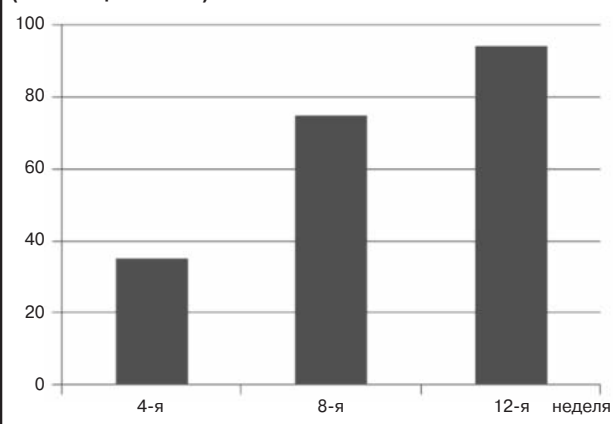


Рис. 6. Пациенты, достигшие целевого уровня АД (% от общего числа).



- с СД, кроме компенсированного СД типа 2 с уровнем глюкозы менее 11 ммоль/л, не получающие сахароснижающую терапию;
- пациенты, состояние которых требует, по мнению врача-исследователя, применения препаратов (или их комбинации), которые могут повлиять на окончательный терапевтический эффект исследуемых препаратов;
- пациенты, перенесшие какое-либо острое заболевание (инфекции, обострение хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства) менее чем за 3 мес до включения в исследование;
- беременность или лактация;
- участие в другом клиническом исследовании в настоящее время или менее чем за 30 дней до включения в данное исследование;
- патологические состояния, которые могут повлиять на приверженность больных лечению или могут оказать какое-либо влияние на продолжительность их жизни (злокачественные новообразования, алкоголизм, наркомания, психические заболевания).

Популяцию больных в исследовании в соответствии с критериями включения/исключения составили:

- 1) пациенты с впервые выявленной АГ;
- 2) больные, получавшие ранее неэффективную терапию одним АГП или комбинацией препаратов (фиксированных или нефиксированных доз);
- 3) пациенты с ранее эффективной терапией, которые испытывали побочные явления или завершили прием АГП за 1 мес или более до включения в исследование ГЕМЕРА.

После рандомизации больные получали монотерапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА). На старте исследования 50% больных получали лозартан (Лориста®, КРКА, Словения), 50% больных – рамприлан (Амприлан®, КРКА, Словения).

Дальнейшая терапия с использованием комбинации АГП проводилась у пациентов, которые не достигли целевого уровня АД в результате монотерапии. Согласно поставленным целям исследования ГЕМЕРА в соответствии

Таблица 1. Число и процент больных АГ, получавших терапию, основанную на применении лозартана

| Период 1 | Период 2 | Период 3 | Пациенты | |
|----------|----------------------|-----------------------|----------|-----|
| | | | n | % |
| Лозартан | Лозартан | Лозартан | 60 | 37 |
| Лозартан | Лозартан | Лозартан + амлодипин | 1 | 1 |
| Лозартан | Лориста Н | Лориста Н | 32 | 20 |
| Лозартан | Лориста Н | Лозартан + амлодипин | 1 | 1 |
| Лозартан | Лориста Н | Лориста Н + амлодипин | 16 | 10 |
| Лозартан | Лозартан + амлодипин | Лозартан + амлодипин | 36 | 22 |
| Лозартан | Лозартан + амлодипин | Лориста Н + амлодипин | 15 | 9 |
| | | | 161 | 100 |

Таблица 2. Число и процент больных АГ, получавших терапию, основанную на применении рамиприла

| Период 1 | Период 2 | Период 3 | Пациенты | |
|----------|----------------------|------------------------|----------|-----|
| | | | n | % |
| Рамиприл | Рамиприл | Рамиприл | 48 | 31 |
| Рамиприл | Рамиприл | Амприлан НЛ | 1 | 1 |
| Рамиприл | Рамиприл | Рамиприл + амлодипин | 1 | 1 |
| Рамиприл | Амприлан НЛ | Амприлан НЛ | 27 | 17 |
| Рамиприл | Амприлан НЛ | Амприлан НЛ+ амлодипин | 20 | 13 |
| Рамиприл | Рамиприл + амлодипин | Рамиприл + амлодипин | 34 | 22 |
| Рамиприл | Рамиприл + амлодипин | Амприлан НЛ+ амлодипин | 25 | 16 |
| | | | 156 | 100 |

с рекомендациями по лечению АГ (3-я версия, 2008) титрация АГТ была направлена на достижение уровня АД < 130/80 мм рт. ст. [4].

На визите включения, после подписания больным информированного согласия на участие в исследовании, устанавливалось соответствие пациента критериям включения/исключения. Больным, получавшим АГТ, проводилось 5 визитов.

Визит 1 (1-я нед): начало исследования для пациентов, получавших АГТ, начало периода отмывания. У пациентов проводился тщательный сбор анамнеза (история заболевания, факторы риска) и оценка риска развития ССО, отмечались демографические особенности (возраст, пол), проводилось физикальное обследование, включавшее ручное измерение АД методом Короткова, лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), съемка электрокардиограммы (ЭКГ). Указывалась предшествующая АГТ, а также побочные эффекты, возникавшие ранее на фоне приема АГП.

Визит 2 (0-я нед): рандомизация и начало терапии рамиприлом или лозартаном.

Визит 3 (4-я нед): отмечались основные события (госпитализация, прекращение лечения, смерть) и побочные эффекты терапии. Проводились съемка ЭКГ, лабораторные исследования, измерение АД по методу Короткова. В случае достижения целевого АД (ниже 140/90 мм рт. ст., для категории больных с высоким риском ССО – ниже 130/80 мм рт. ст.) больные продолжали монотерапию или добавлялся 2-й АГП в соответствии со схемой рандомизации (ГХТ или амлодипин). При этом Лориста® заменялась Лористой Н® (лозартан 50 мг + ГХТ3 12,5 мг, КРКА, Словения) в случае терапевтического направления, связанного с добавлением ГХТ, или к Лористе добавлялся амлодипин 5 мг (Тенокс®, КРКА, Словения) в случае терапевтического направления, связанного с добавлением амлодипина.

Пациенты, не достигшие целевого АД (менее 140/90 мм рт. ст.) на терапии рамиприлом 5 мг, также рандомизиро-

вались для получения 2-го АГП. В зависимости от терапевтического направления имелось 2 варианта: Амприлан® 5 мг заменялся на комбинацию Амприлан® 2,5 мг и Амприлан® НЛ (рамиприл 2,5 мг + ГХТ3 12,5 мг, КРКА, Словения) или к терапии Амприланом 5 мг добавлялся амлодипин 5 мг (Тенокс®).

Визит 4 (8-я нед): отмечались основные события (госпитализация, прекращение лечения, смерть) и побочные эффекты терапии. Проводились съемка ЭКГ, лабораторные исследования, измерение АД по методу Короткова. В случае достижения целевого АД (ниже 140/90 мм рт. ст., для категории больных с высоким риском ССО – ниже 130/80 мм рт. ст.) больные продолжали монотерапию или прием 2 АГП. При недостижении целевого АД добавлялся 3-й АГП. Больным с терапевтическим режимом, основанным на применении лозартана, добавлялся амлодипин (Тенокс®) или ГХТ (лозартан 50 мг + ГХТ 12,5 мг), в зависимости от того, какой препарат был добавлен в качестве 2-го, чтобы в итоге все больные, не достигшие целевого АД на предыдущей терапии, получали комбинацию из лозартана 50 мг + амлодипина 5 мг + ГХТ3 12,5 мг.

Аналогичным образом пациентам из группы терапии, базирующейся на применении рамиприла, не достигшим целевого АД, добавлялся в качестве 3-го АГП амлодипин (Тенокс®) или ГХТ (рамиприл 2,5 мг + рамиприл 2,5 мг + ГХТ 12,5 мг), в зависимости от того, какой препарат был добавлен в качестве 2-го, чтобы в итоге все больные, не достигшие целевого АД на предыдущей терапии, получали комбинацию рамиприл 5 мг + амлодипин 5 мг + ГХТ 12,5 мг.

Визит 5 (12-я нед) – финал исследования, оценка достигнутого уровня АД, продолжение терапевтического режима, позволившего достигнуть целевого уровня АД.

Всем пациентам, достигшим целевого АД к концу исследования, при хорошей переносимости рекомендовался тот же терапевтический режим по окончании исследования.

Рис. 7. Лекарственная терапия у больной с терапевтическим режимом, основанным на применении лозартана.

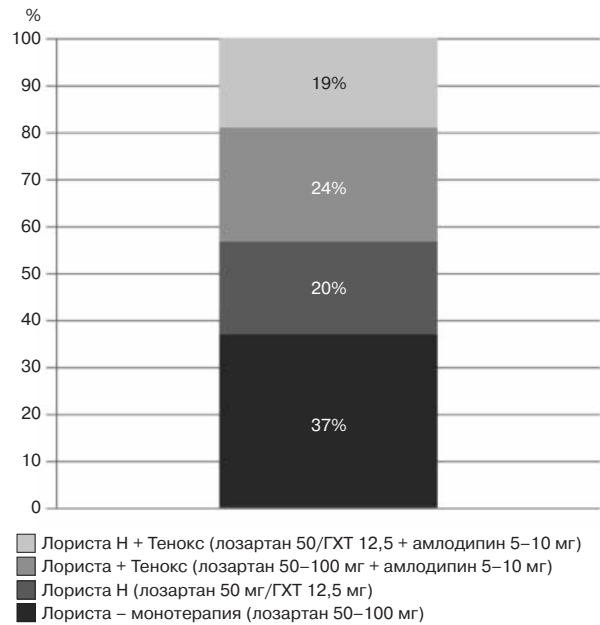
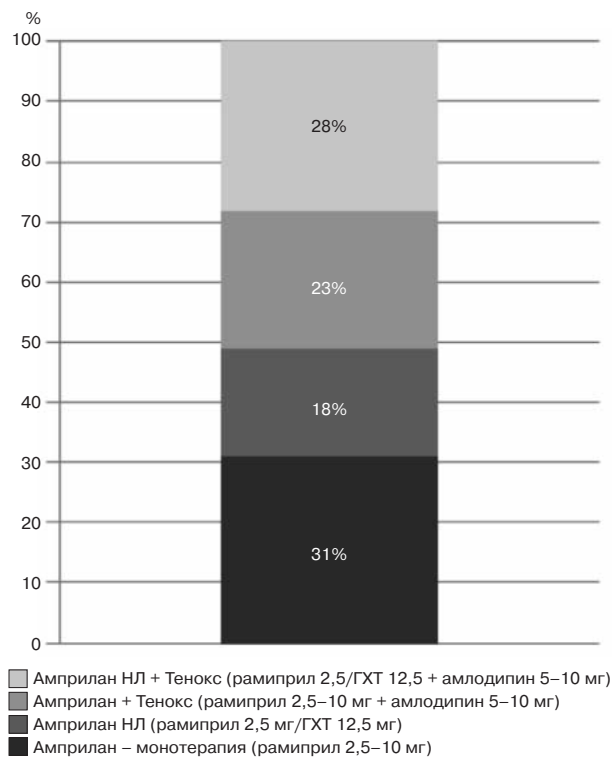


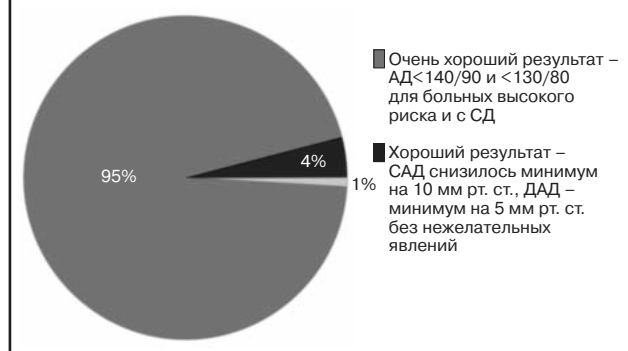
Рис. 8. Лекарственная терапия у больной с терапевтическим режимом, основанным на применении рамиприла.



Больным, не получавшим АГП в течение 1 мес, предшествующего визиту 1 АГТ, проводилось 4 визита. Визит 1 (0-я нед) включал все процедуры, указанные ранее для визита 1 у больных, получавших АГТ. На этом визите проводилась рандомизация, и медикаментозная терапия началась рамиприлом или лозартаном. Далее визиты на неделе 4, 8 и 12 у больных также не различались.

Как видно на рис. 1, в основе двух терапевтических режимов, используемых в исследовании, было назначение ИАПФ рамиприла (Амприлан® 5мг) или БРА лозартана (Лориста® 50мг). В каждом из этих терапевтических режимов в случае недостижения целевых уровней АД при применении монотерапии было предусмотрено присоединение АК амлодипина (Тенокс® 5мг) или тиазидного диуретика ГХТ (Амприлан® НЛ или Лориста® Н).

Рис. 9. Результаты АГТ в исследовании ГЕМЕРА.



При недостижении целевых уровней АД в результате 2-компонентной терапии следующим этапом являлось присоединение 3-го АГП – ГХТ или амлодипина соответственно. При одном варианте комбинированной АГТ сначала присоединялся амлодипин, а затем ГХТ. При втором варианте АГТ вначале присоединялся ГХТ, затем при необходимости – амлодипин.

В течение всего исследования пациенты принимали АГП с пищей или без нее однократно в день в утренние часы с 7.00 до 10.00 утра. В день очередного контрольного визита пациенты не должны были принимать исследуемые препараты до измерения АД во время визита. Согласно графику допускалось отклонение от даты визита не более чем на 3 дня. Отклонение от графика визитов более чем на 3 дня рассматривалось как нарушение протокола. Измерения АД являлись основой для оценки эффективности и переносимости проводимой терапии. АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) измерялись на каждом визите. **Первичной конечной точкой** в исследовании явилось достижение целевого уровня АД.

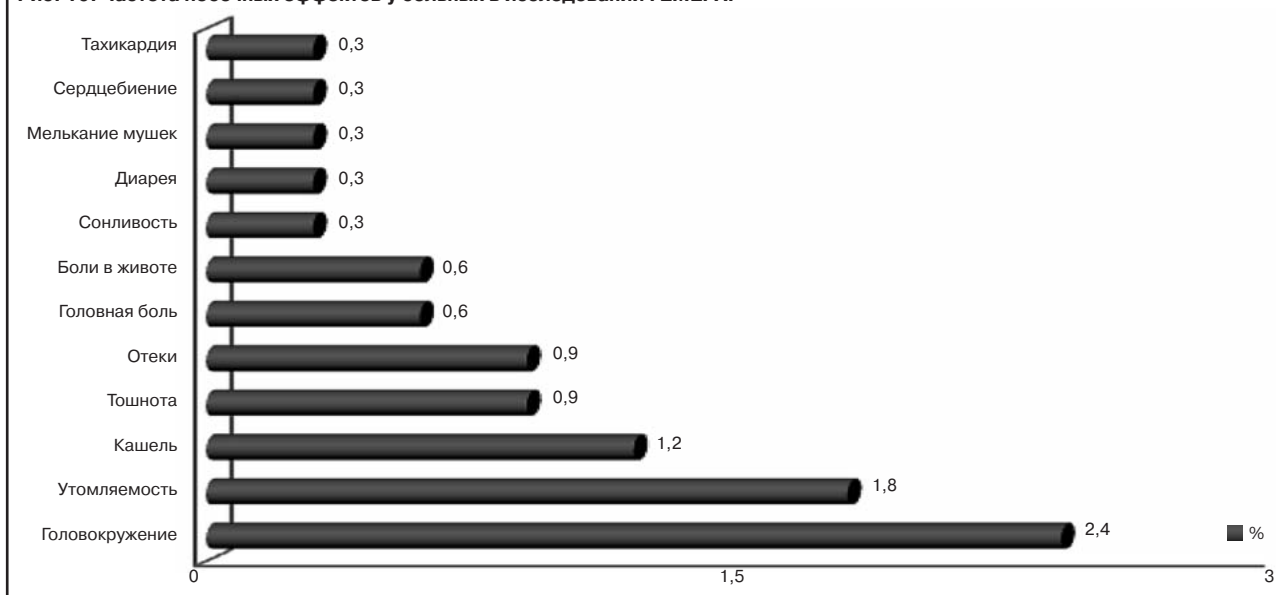
Целевой уровень АД составлял: САД < 140 мм рт. ст.; ДАД < 90 мм рт. ст.; для пациентов с высоким риском ССО – САД < 130 мм рт. ст.; ДАД < 80 мм рт. ст. (Европейские рекомендации по лечению АГ 2007 г., Российские рекомендации по лечению АГ 2008 г., 3-я версия) [4, 5]. В конце исследования измерялись абсолютная величина разницы между средним САД и средним ДАД (12-я неделя) в сравнении с исходными уровнями САД и ДАД (0-я неделя), а также доля пациентов, достигших целевых уровней САД и ДАД.

При сравнении 4 терапевтических режимов сопоставлялись доли в процентах пациентов, получавших АГП, с количеством пациентов, достигших целевых уровней АД при использовании данной комбинации АГП.

Для выявления клинической эффективности анализировались следующие параметры:

- абсолютная величина разницы между АД в конце исследования и его исходным уровнем, а также отдельно разницы между конечным и исходным уровнями САД и ДАД;
- доля в процентах пациентов, достигших целевых уровней САД и ДАД к концу исследования;
- доля в процентах пациентов, не достигших целевых уровней ДАД, но у которых ДАД снизилось на 10 мм рт. ст. или более по сравнению с исходным уровнем;
- доля в процентах пациентов, достигших целевых уровней АД после 4 нед терапии (на монотерапии АГП);
- доля в процентах пациентов, достигших целевых уровней АД после 8 нед терапии (на терапии комбинацией двух АГП);
- доля в процентах пациентов, достигших целевых уровней АД после 12 нед терапии (на терапии комбинацией трех АГП);
- количество препаратов, которое оказалось необходимым для достижения целевых уровней АД, определенное для каждого терапевтического направления, используемого в исследовании на основании анализа процентной доли пациентов, достигших целевых уровней АД.

Рис. 10. Частота побочных эффектов у больных в исследовании ГЕМЕРА.



Вторичной конечной точкой явился учет всех нежелательных побочных явлений. Для оценки переносимости анализировались следующие параметры:

- общее количество побочных явлений, вызванных проводимой терапией (побочные реакции);
- доля в процентах пациентов, у которых наблюдалось определенное побочное явление (разделение пациентов согласно развившимся у них побочным реакциям определенного типа);
- доля в процентах пациентов, досрочно выбывших из исследования по причине безопасности.

В ходе исследования с целью получения данных о безопасности и переносимости используемых препаратов использовались детальный анамнез заболевания, клиническое и лабораторное обследование пациента (общий и биохимический анализ крови, анализ мочи), а также съемка ЭКГ.

Важно отметить критерии выведения из исследования. Пациенты, включенные в него, могли прекратить участие досрочно по собственному желанию, а также в случае низкой приверженности лечению (пропуск приема АГП 3 и более раз или если не принято более 20% препаратов в течение одного периода исследования – между двумя следующими друг за другом визитами) или пропуска одного из визитов. Другими причинами прекращения участия в исследовании явились неэффективность лечения при сохраняющемся высоком, угрожающем здоровью уровне АД; снижение АД на очередном визите менее 90/60 мм рт. ст.; возникновение состояний, указанных в критериях исключения, и серьезных или выраженных нежелательных реакций; прием препаратов, запрещенных во время исследования.

Сопутствующая терапия больным в исследовании ГЕМЕРА назначалась только в случае абсолютной необходимости. Ряд лекарственных средств был запрещен к приему во время проведения исследования:

1) другие АГП, вне зависимости от класса и показаний (например, использование БАБ или антиаритмических препаратов), препараты, снижающие концентрацию катехоламинов (например, ингибиторы моноаминоксидазы, резерпин);

2) препараты, которые могут вызвать повышение АД: кортикостероиды для приема внутрь, гормональные контрацептивы, симпатомиметики;

3) препараты, которые могут вызвать снижение АД: наркотики, антипсихотические средства, циклические антидепрессанты;

4) калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен и амилорид), а также соли калия и/или солезаменители с калием (гиперкалиемия).

Выбывание пациентов из исследования по инициативе исследователя по причинам безопасности и переносимости терапии возможно в случаях возникновения:

- серьезных побочных реакций, которые могли быть и не связаны с применением исследуемых АГП;
- выраженных побочных реакций;
- клинически значимого отклонения от нормы данных лабораторных исследований;
- состояний, описанных в критериях исключения;
- снижения САД ниже 90 мм рт. ст., ДАД – ниже 60 мм рт. ст.;
- прогрессирования заболевания у пациента в связи с относительной неэффективностью применяемой терапии (возрастание АД до 180/115 мм рт. ст. или выше, появление симптомов, которые свидетельствуют о возникновении риска ПОМ в результате неадекватной терапии);
- необходимости приема препаратов, запрещенных в данном исследовании, вследствие ухудшения состояния пациента.

В ходе статистического анализа рассчитывались максимальные и минимальные значения, среднее арифметическое со стандартным отклонением и стандартной ошибкой среднего, а также t-критерий. Сравнение результатов терапии в двух терапевтических группах производилось с помощью непарного двухконцевого t-критерия Стьюдента и 95% доверительного интервала. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

347 больных АГ 1–2-й степени в возрасте от 18 до 84 лет (в среднем 56 лет) завершили 12-недельный период лечения без отклонений от протокола. Соотношение мужчин и женщин составило 39 и 61% соответственно.

Как видно на рис. 2, у 8% больных АГ сочеталась с недостаточностью кровообращения, у 3% АГ сопровождалась атеросклеротическими изменениями брахиоцефальных артерий, у 2% были выявлены нарушения ритма в виде фибрилляции предсердий, 1% больных имели в анамнезе ИМ, перенесенный не ранее 3 мес до включения в исследование.

При анализе предшествующей АГТ выяснилось, что к моменту включения в исследование 1/2 больных получали моно- (30%) или комбинированную АГТ (20%). 50% больных на момент включения в исследование АГТ не получали.

На рис. 3 показано, что наиболее часто больные получали ИАПФ (14,7% всех больных), 6% всех больных АГ 1–2-й степени принимали БАБ, 3,6% – АК, 2,7% – БРА, 1,5% – диуретики, 0,3% больных получали другие АГП.

На момент включения каждый пятый больной (20%) в исследовании получил разные варианты комбинированной АГТ (рис. 4). Наиболее частой комбинацией АГП у больных, включенных в исследование (11,7%), явилось сочетание ИАПФ и диуретика. Комбинацию ИАПФ с АК принимали 2,4% всех пациентов, ИАПФ с БАБ – 2,1%. Реже (менее 1% больных) отмечались комбинации таких АГП, как АК или БАБ в сочетании с диуретиком, БРА в сочетании с БАБ или диуретиком, БАБ в сочетании с АК.

Клиническое АД на момент включения у больных в среднем по группе было 157,64/95,5 мм рт. ст. ЧСС в среднем составила 72,8 уд/мин.

Динамика АД в результате лечения показана на рис. 5. К 4-й неделе монотерапии рамипилом 5 мг или лозартаном 50 мг АД в среднем снизилось до 142,9/87,4 мм рт. ст., ЧСС – до 71,6 уд/мин. Присоединение 2-го АГП способствовало дальнейшему снижению АД до 131,8/81,9 мм рт. ст. и ЧСС – до 70,9 уд/мин. К 12-й неделе лечения в результате коррекции АГТ, направленной на достижение целевого АД, наблюдалось дальнейшее снижение АД в среднем до 127,6/79,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$ по сравнению с исходным). ЧСС к 12-й неделе лечения достигла 70 уд/мин. ($p < 0,001$ по сравнению с исходной).

На рис. 6 показано, что через 4 нед лечения 35% больных достигли целевого уровня АД при применении рамиприла 5 мг или лозартана 50 мг. К 8-й неделе наблюдения в результате применения 2-компонентной терапии число больных, достигших целевого уровня, увеличилось до 75%. Усиление терапии на последующие 4 нед за счет присоединения 3-го АГП повысило процент этих больных до 94%.

При изучении терапевтического режима, основанного на применении лозартана, было выявлено, что примерно 1/3 пациентов достигали стабильных на протяжении 12 нед уровней АД, не превышающих целевые, при применении монотерапии БРА лозартана в дозе 50 мг (табл. 1). Части пациентов для достижения целевого АД потребовалось присоединение 2-го АГП: 20% больных был добавлен ГХТ, 22% – амлодипин. После 8 нед терапии 1% больных, продолживших прием лозартана, потребовалось присоединение амлодипина. Назначение комбинации 3 АГП применялось всего у 10% больных. Из них у 1% больных к терапии Лористой Н присоединялся амлодипин, у 9% больных, получавших лозартан и амлодипин, через 8 нед к терапии был добавлен ГХТ.

При оценке режима терапии, основанного на применении ИАПФ рамиприла, было отмечено, что эффективность монотерапии сохранялась к 12-й неделе у 1/3 больных (31%) – табл. 2. После 4 нед лечения к рамиприлу у 17% больных был присоединен ГХП в виде фиксированной комбинации Амприлана НЛ. Только у 1% больных назначение этой фиксированной комбинации было рекомендовано после 8 нед лечения в связи с ускользанием достигнутого к 4-й неделе лечения антигипертензивного эффекта. Терапию рамиприлом и амлодипином после 4 нед монотерапии получали 22% больных. На 8-й неделе наблюдения присоединение 3-го АГП потребовалось 29% больных, из них у 13% амлодипин был добавлен к Амприлану НЛ, у 16% больных к комбинации рамиприла и амлодипина добавлялся ГХТ. Таким образом, как видно на рис. 7 и 8, эффективность монотерапии ИАПФ и БРА была в целом сопоставима. Примерно 1/3 больных при назначении лозартана 50 мг или рамиприла 5 мг достигали целевого уровня АД. 2-компонентная терапия, включающая ИАПФ или БРА в сочетании с диуретиком, применялась у 18 и 20% соответственно, сочетание ИАПФ или БРА с амлодипином – у 23 и 24% больных соответственно. 3-компонентную терапию, включавшую ИАПФ или БРА, амлодипин и ГХТ, принимали 28 и 19% больных.

У 95% больных к 12-й неделе АГТ отмечался очень хороший результат лечения: АД снизилось до уровня ниже 140/90 мм рт. ст., у больных высокого риска и с наличием СД – ниже 130/80 мм рт. ст. (рис. 9). У 4% больных отме-

чался хороший результат лечения: САД снизилось как минимум на 10 мм рт. ст., ДАД – как минимум на 5 мм рт. ст. и не сопровождалось развитием нежелательных явлений.

У 1% больных результат лечения оценивался как удовлетворительный: САД снизилось как минимум на 10 мм рт. ст. или только ДАД уменьшилось как минимум на 5 мм рт. ст.

Наиболее частыми побочными эффектами, отмечаемыми более чем у 1% больных в исследовании ГЕМЕРА, явились головокружение (2,4%), утомляемость (1,8%) и кашель (1,2%), что отражено на рис. 10. Реже возникали такие побочные эффекты, как диспепсия (тошнота у 0,9%, боли в животе у 0,6%, диарея у 0,3%), отеки (0,9%), головная боль (0,6%), сонливость, мелькание мушек перед глазами, ощущение сердцебиения и тахикардия (0,3%). Все побочные эффекты были клинически незначимыми, проходили самостоятельно и не требовали отмены терапии.

О хорошей переносимости проводимой АГТ свидетельствовали итоги субъективной оценки результатов лечения больными. Так, подавляющее большинство (92%) оценили свое самочувствие на фоне терапии как хорошее. 5% больных посчитали, что АГТ во время исследования не оказала существенного влияния на их самочувствие. 2% сообщили, что в период 12-недельной терапии возникали редкие побочные эффекты, которые не нарушали общего самочувствия. У 1% больных данных о терапевтическом эффекте с точки зрения качества жизни пациента получено не было.

Таким образом, выбранная тактика лечения больных АГ 1–2-й степени в исследовании ГЕМЕРА с использованием двух терапевтических режимов была направлена на надежное достижение целевого АД у как можно большего числа больных. Мы убедились, что применение на старте лечения у этой категории больных единственного АГП обеспечивает у 1/3 больных (35%) достижение целевого уровня АД к 4-й неделе, и достигнутый антигипертензивный эффект оставался стабильным на протяжении дальнейших 8 нед наблюдения. Выбор стартовой терапии в исследовании ГЕМЕРА был оптимальным: ИАПФ или БРА. Оба класса АГП являются блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). ИАПФ хорошо зарекомендовали себя как средство для замедления темпа прогрессирования ПОМ и возможности регресса их патологических изменений, доказали свою эффективность в плане уменьшения выраженности гипертрофии левого желудочка, включая ее фиброзный компонент, а также значимого уменьшения выраженности микроальбуминурии и протеинурии и предотвращения снижения функции почек [1, 3, 6]. Из важных особенностей ИАПФ, в частности рамиприла, следует отметить способность снижать вероятность развития ССО при высоком и очень высоком риске не только у больных АГ, но также у лиц с высоким нормальным и даже нормальным АД [1]. ИАПФ не могут полностью подавить избыточную активность РААС, так как до 70–80% ангиотензин II (АТ II) синтезируется в органах и тканях без участия АПФ с помощью других ферментов (химаза, катепсин и т.д.), а при лечении ИАПФ синтез АТ II может переключаться с АПФ зависимого пути на химазный. Это объясняет возможность «ускользания» антигипертензивного эффекта при лечении ИАПФ, особенно на фоне высокосолевой диеты. В отличие от ИАПФ эффективность БРА не зависит от активности РААС, пола и возраста пациента. У БРА нет «ускользания» антигипертензивного эффекта, поскольку их действие не зависит от пути образования АТ II [1]. Доказано позитивное влияние БРА на состояние органов-мишеней и снижение риска развития всех ССО [1, 3]. Одной из важнейших характеристик БРА является наиболее высокая приверженность пациентов лечению за счет высокой эффективности и наилучшей среди всех классов АГП переносимости лечения. При монотерапии ИАПФ рамиприлом и БРА лозартаном примерно одинаковое число больных АГ 1–2-й степени достигали целевого уровня АД – 31 и 37% соответственно.

Особенностью исследования ГЕМЕРА явилась возможность коррекции АГТ каждые 4 нед в зависимости от результатов лечения. Оба терапевтических режима, основанные на применении ИАПФ или БРА при недостижении целевого АД, подразумевали применение исключительно рациональных комбинаций АГП. При этом использовались как фиксированные комбинации (сочетание ИАПФ или БРА с ГХТ), применение которых позволяет облегчить режим приема АГП, так и свободные комбинации этих АГП с амлодипином.

При применении комбинации ИАПФ и БРА с ГХТ задачи исследования были успешно решены у 18 и 20% больных соответственно. При сочетании блокаторов РААС с АК амлодипином целевого АД достигали 24% больных при применении лозартана и 23% – рамиприла. Потребность в 3-м АГП возникала несколько чаще при терапевтическом режиме, основанном на применении рамиприла (28% больных по сравнению с 19% в группе лозартана).

Название международного клинического исследования ГЕМЕРА было выбрано не случайно (греч. Немера – день). В древнегреческой мифологии Гемера – это богиня дневного света, олицетворение дня. Исследование было призвано пролить свет на то, как лучше лечить больных АГ 1–2-й степени, каким должен быть алгоритм выбора оптимальной АГТ у данной категории больных. Значимость результатов международного многоцентрового открытого проспективного исследования ГЕМЕРА сложно переоценить. В последние годы в нашей стране роль комбинированной АГТ существенно возрастает [7], и исследование ГЕМЕРА, несомненно, поможет каждому практическому врачу не ошибиться с выбором верной тактики.

Выводы

- Два терапевтических режима в исследовании ГЕМЕРА, основанные на базовой терапии рамиприлом или лозартаном у больных АГ 1–2-й степени, оказались высокоэффективными и позволили до-

стигнуть целевого уровня АД у подавляющего большинства больных (94%).

- Применение монотерапии рамиприлом и лозартаном оказалось одинаково эффективным у больных АГ 1–2-й степени и привело к стабилизации уровня АД на целевом уровне у 1/3 больных (37% – лозартан, 31% – рамиприл).
- Присоединение 2-го АГП АК амлодипина 5 мг или диуретика ГХТ 12,5 мг потребовалось 44% больных в группе лозартана и 41% – в группе рамиприла, а добавление 3-го АГП стало необходимым 28% при стартовой терапии рамиприлом и 19% – лозартаном.
- Оба терапевтических режима были сопоставимыми с точки зрения безопасности проводимой терапии, а побочные эффекты были редкими (менее 2% больных), маловыраженными и не потребовали отмены терапии.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26.
2. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management; a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–58.
3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М., 2007.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [3-й пересмотр]. 2008.
5. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
6. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on ACE-inhibitors in cardiovascular disease. Eur Heart J 2004; 25: 1454–70.
7. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека. 2009; 12: 98–103.

— * —

Пациент с артериальной гипертензией и ассоциированными клиническими состояниями: вопросы лечения

О.А.Кисляк, М.С.Леонтьева

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва

Резюме

При выборе антигипертензивных препаратов (АГП) для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) часто возникает необходимость учитывать особые свойства препаратов разных классов и влияние АГП на ассоциированные состояния и заболевания. У пациентов с АГ и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией изгнания медикаментозная терапия назначается по схемам, рекомендованным для лечения пациентов с ХСН и в первую очередь направлена на блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, β-адреноблокаторы (БА), антагонисты рецепторов альдостерона). Терапия предполагает использование диуретиков, а также препаратов с уровнем доказательности IA. При лечении пациентов с АГ и ХСН с сохраненной фракцией изгнания рекомендуется использовать общие принципы лечения как ХСН, так и АГ с учетом других сопутствующих состояний, часто встречающихся при данной форме ХСН (гипертрофия левого желудочка, ожирение, метаболический синдром). В этих случаях целесообразно применять комбинацию блокаторов РААС (прежде всего БА) с диуретиками.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, антигипертензивные препараты.

A patient with essential hypertension and associated clinical conditions: Treatment issues

О.А.Кисляк, М.С.Леонтьева

Summary

The choice of antihypertensive drugs for the treatment of patients with essential hypertension (EH) frequently generates a need for taking into account the special properties of the drugs of different classes and their effect on the disease and associated conditions. Drug therapy (angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, β-adrenoblockers (β-AB), and aldosterone receptor antagonists) is used in patients with EH and chronic heart failure (CHF) with reduced ejection fraction in accordance with the regimen recommended to treat patients with CHF and primarily to block the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and sympathetic nervous system. The therapy assumes the use of diuretics and IA evidence-based medicines.

When treating patients with EH and CHF with preserved ejection fraction, the basic principles of treatment of both CHF and EH should be using having regard to other comorbidities that commonly occur in this form of CHF (left ventricular hypertrophy, obesity, metabolic syndrome). In these cases it is reasonable to use a combination of RAAS blockers (mainly β-AB) and diuretics.

Key words: essential hypertension, chronic heart failure, antihypertensive drugs.

Сведения об авторах

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

E-mail: kisliako@mail.ru

Леонтьева Мария Станиславовна – аспирант каф. госпитальной терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Современные представления о лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) основаны на необходимости обеспечения максимального снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и сердечно-сосудистой смертности. В Рекомендациях по диагностике и лечению АГ Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВМОК) (4-й пересмотр, 2010) [1] говорится, что «для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (ФР) (курение, дислипидемия – ДЛП, гипергликемия, ожирение), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний – ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД) и др.». Эти задачи успешно решаются при использовании 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): β-адреноблокаторов (БАБ), тиазидных диуретиков, антагонистов кальция (АК), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БА). Данные метаанализов и результаты многочисленных рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что ни один из основных классов АГП не имеет существенного преимущества как в плане снижения АД, так и в плане эффективности снижения риска ССО и смерти от них.

В то же время при выборе АГП для лечения пациентов с АГ часто возникает необходимость учитывать особые свойства препаратов разных классов и результаты исследований, позволившие оценить влияние разных АГП на ассоциированные состояния и заболевания. В связи с этим в Рекомендациях РМОАГ и ВНОК (2010 г.) представ-

лены преимущественные показания к назначению разных групп АГП (табл. 1).

Особое место среди ассоциированных состояний у пациентов с АГ занимает хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В популяции развитых стран ХСН встречается у 1–2%, в возрасте старше 70 лет она встречается у каждого десятого – ею страдают более 23 млн людей на планете [2].

Следует отметить, что при ХСН АГ зачастую является фоном, на котором развивается патологический процесс. Так, по данным программы OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) среди пациентов с ХСН 71% страдали АГ, в то время как ДЛП встречалась только у 32% пациентов, а СД – у 42% [3].

Принимая во внимание существующую концепцию сердечно-сосудистого континуума, а также то, что ХСН часто является следствием ИБС, ХСН считается состоянием, характеризующим финальный этап данного континуума, тогда как АГ и другие ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выявляются уже на начальных стадиях. Однако это относится только к 1/2 случаев ХСН, а именно: к пациентам с систолической дисфункцией и низкой фракцией изгнания (ФИ). Патологическая сущность процессов, происходящих в этом случае, наиболее понятна и изучена. Речь идет о патологическом ремоделировании, часто после инфаркта миокарда (ИМ), развитии дилатации левого желудочка (ЛЖ) со снижением его сократимости, что проявляется в снижении ФИ. Главной характеристикой этих процессов является неуклонное прогрессирование, большую роль в котором играет нейрогуморальная активация двух основных систем: ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной

Таблица 1. Преимущественные показания к назначению разных групп АГП

| ИАПФ | БРА | БАБ | АК (дигидропиридиновые) |
|--|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • ХСН • ИБС • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия • Протеинурия/МАУ • ГЛЖ • Мерцательная аритмия пароксизмальная • СД • МС • Дисфункция ЛЖ • Атеросклероз сонных артерий | <ul style="list-style-type: none"> • ХСН • ИБС • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия • Протеинурия/МАУ • ГЛЖ • Мерцательная аритмия пароксизмальная • СД • МС • Дисфункция ЛЖ • Пожилые • Кашель при приеме ИАПФ | <ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Перенесенный ИМ • ХСН • Тахикардии • Глаукома • Беременность | <ul style="list-style-type: none"> • Пожилые • ИСАГ • ИБС • ГЛЖ • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Беременность |
| АК (верапамил/дилтиазем) | Диуретики тиазидные | Диуретики (антагонисты альдостерона) | Диуретики петлевые |
| <ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Атеросклероз сонных артерий • Суправентрикулярные тахикардии | <ul style="list-style-type: none"> • Пожилые • ИСАГ • ХСН | <ul style="list-style-type: none"> • ХСН • Перенесенный ИМ | <ul style="list-style-type: none"> • Конечная стадия ХПН • ХСН |

Примечание: ИСАГ – изолированная систолическая АГ, ХПН – хроническая почечная недостаточность.

Таблица 2. Медикаментозная терапия пациентов с ХСН со сниженной ФИ с уровнем доказательности IA

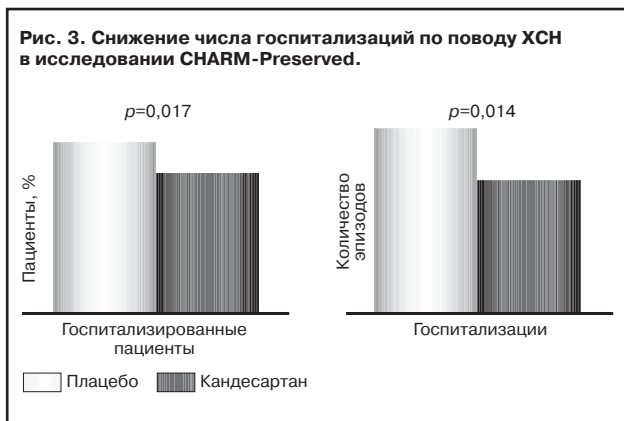
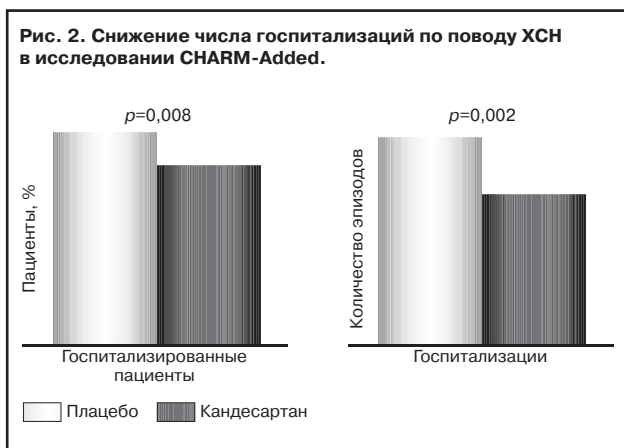
| | Начальная доза, мг | Предельная доза, мг |
|---|------------------------|-----------------------|
| ИАПФ рекомендуются в сочетании с БАБ всем пациентам с ФИ\leq40% для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН и смерти (класс IA) | | |
| Каптоприл | 6,25 – 3 раза в день | 50 – 3 раза в день |
| Эналаприл | 2,5 – 2 раза в день | 10–20 – 2 раза в день |
| Лизиноприл | 2,5–5,0 – 1 раз в день | 20–35 – 1 раз в день |
| Рамиприл | 2,5 – 1 раз в день | 5,0 – 2 раза в день |
| Трандолаприл | 0,5 – 1 раз в день | 4 – 1 раз в день |
| БАБ рекомендуются в дополнение к терапии ИАПФ (или БРА – при непереносимости ИАПФ) всем пациентам с ФИ\leq40% для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН и смерти (класс IA) | | |
| Бисопролол | 1,25 – 1 раз в день | 10 – 1 раз в день |
| Карведилол | 3,125 – 2 раза в день | 20–50 – 2 раза в день |
| Метопролол сукцинат | 12,5/25 – 1 раз в день | 200 – 2 раза в день |
| Небиволол | 1,25 – 1 раз в день | 10 – 1 раз в день |
| Антагонисты рецепторов альдостерона рекомендуются всем пациентам с сохраняющимися симптомами ХСН (NYHA II–IV) и ФИ\leq35%, несмотря на проводимую терапию ИАПФ (или БРА при непереносимости ИАПФ) в сочетании с БАБ для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН и смерти (класс IA) | | |
| Эплеренон | 25 – 1 раз в день | 50 – 1 раз в день |
| Спиринолактон | 25 – 1 раз в день | 25–50 – 1 раз в день |
| БРА рекомендуются для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН и смерти у пациентов с ФИ\leq40%, которые не переносят ИАПФ в связи с наличием кашля. Пациенты должны также получать БАБ и антагонисты рецепторов альдостерона (класс IA) | | |
| БРА рекомендуются для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН и смерти у пациентов с ФИ\leq40% и сохраняющимися симптомами ХСН (NYHA II–IV), несмотря на лечение ИАПФ и БАБ при непереносимости антагонистов рецепторов альдостерона (класс IA) | | |
| Кандесартан | 4–8 – 1 раз в день | 32 – 1 раз в день |
| Валсартан | 40 – 2 раза в день | 160 – 2 раза в день |
| Лозартан | 50 – 1 раз в день | 150 – 1 раз в день |

системы (СНС). Это приводит не только к дальнейшему нарушению миокардиальных функций, но и к реализации патологических влияний на сосудистую систему, почки, мышцы и другие органы, что в свою очередь проявляется многочисленными клиническими симптомами ХСН, снижением качества жизни, госпитализациями и в конечном счете – смертью. Неуклонное прогрессирование данной патологии ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом. Риск смерти после госпитализации по поводу ХСН составляет 11,3% в течение 30 дней, 33,1% – в течение 1 года и более 50% в течение 5 лет [3].

При этой форме ХСН вследствие снижения ФИ повышение АД бывает крайне редко. По данным исследования HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training), при ХСН со сниженной ФИ (25%, 20, 30) систолическое артериальное давление (САД) было 111 мм рт. ст. (100, 126), а диастолическое артериальное давление (ДАД) – 70 мм рт. ст. (60, 78). Более того, уровень АД оценивается при этой форме ХСН как предиктор смертности. Причем чем ниже САД (по данным исследований EFFECT, Seattle HF Model и др.) и ДАД (по данным исследования CHARM), тем выше риск смерти. То же можно сказать и об индексе массы тела (ИМТ), по



Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.



данным исследований CHARM, CORONA и др. Установлено, что в группе пациентов с ХСН чем ниже ИМТ, тем выше риск смерти, однако это относится только к пациентам с ИМТ < 25 кг/м², так как в процессе прогрессирования ХСН у пациентов развивается кахексия, что значительно ухудшает прогноз [4].

В связи с этим пациентам с АГ и ХСН со сниженной ФИ (40% и менее) медикаментозная терапия назначается по схемам, рекомендованным для лечения пациентов с ХСН, – она во многом связана с патофизиологическими процессами, происходящими при ХСН, и прежде всего направлена на блокаду РААС и СНС (ИАПФ, БРА, БАБ, антагонисты рецепторов альдостерона). Терапия предполагает использование диуретиков, как тиазидных, так и петлевых, для купирования симптомов застоя, а также препаратов с уровнем доказательности IA (табл. 2), причем только тех представителей классов, эффективность которых была подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях [5].

В качестве препаратов с уровнем доказательности IA рекомендуется использовать прежде всего ИАПФ. К важнейшим исследованиям, обосновывающим необходимость назначения этого класса препаратов, относятся исследования CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) и SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction Treatment) с эналаприлом, исследование ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival Trial) с лизиноприлом, исследование SAVE (Survival and Ventricular Enlargement Trial) с каптоприлом, исследование AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy Trial) с рамиприлом, исследование TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation Trial) с трандолаприлом. В этих исследованиях было установлено, что лечение таких пациентов ИАПФ позволяет снизить риск госпитализаций по поводу ХСН на 15–26%, а также снизить риск смерти на 16–27%.

Всем пациентам с ХСН с ФИ < 40% терапию ИАПФ рекомендуется сочетать с терапией БАБ при уровне доказательности IA. Основными исследованиями по вопросам использования БАБ при ХСН со сниженной ФИ являются исследование CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) с бисопрололом, COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial) с карведилолом, исследование MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) с метопрололом сулцинатом. В этих исследованиях были получены схожие результаты: смертность снижалась на ~34%, а риск госпитализаций на – 28–36% в течение 1 года от начала терапии. В исследовании SENIORS (Rehospitalization in Seniors With Heart Failure Trial) с небивололом комбинированная конечная точка (смерть + госпитализация по поводу ССЗ) была снижена на 14%, однако смертность не снизилась.

Следующим классом препаратов с уровнем доказательности IA являются антагонисты рецепторов альдостерона. Эти препараты рекомендуется добавлять к терапии блокаторами РААС и БАБ в случае, если симптомы ХСН сохраняются, несмотря на проводимую терапию, а ФИ < 35%. К исследованиям, позволившим выдвинуть данное положение, относятся исследование RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) со спиронолактоном и исследование EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) с эплереноном. Удалось установить, что лечение спиронолактоном снижает смертность на 30%, а госпитализации по поводу ХСН – на 35% в течение 2 лет от начала терапии. При лечении эплереноном сердечно-сосудистая смертность (ССС) снизилась на 24%, а госпитализации по поводу ХСН – на 42% в течение 21 мес от начала лечения.

Применение БРА при ХСН со сниженной ФИ также подтверждается рядом рандомизированных исследований. Несмотря на то, что БРА рекомендуются только в качестве альтернативы ИАПФ при их непереносимости, их использование регламентируется уровнем доказательности IA. К исследованиям, позволившим составить такие рекомендации, относятся Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) и VALLANT (Valsartan in Acute myocardial infarction trial) с валсартаном, исследования ELITE (Evaluation of Losartan In The Elderly) и HEAAL (Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) с лозартаном, однако наибольший вклад в решение вопроса о целесообразности использования БРА при ХСН со сниженной ФИ внесла программа CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) с кандесартаном.

Программа CHARM была одним из наиболее крупных исследований по сердечной недостаточности и самым полным исследованием с оценкой эффективности и безопасности БРА при ХСН. В программу CHARM вошли три исследования: CHARM-Alternative (пациенты с ФИ < 40% с непереносимостью ИАПФ, которым был назначен кандесартан), CHARM-Added (пациенты с ФИ < 40%, которым к терапии ИАПФ был добавлен кандесартан) и CHARM-Pre-

erved (пациенты с ФИ>40%, получавшие/не получавшие ИАПФ, которым был назначен кандесартан).

Основной результат был получен в исследовании SHARM-Alternative (рис. 1). Было показано, что использование кандесартана в качестве альтернативы ИАПФ при их непереносимости достоверно снижает риск ССС и госпитализации по поводу ХСН на 23% ($p=0,0004$) в течение 34 мес наблюдения. Причем риск госпитализации по поводу ХСН снизился на 32% ($p<0,0001$).

Что касается применения комбинации ИАПФ и кандесартана, то по результатам исследования SHARM-Added удалось установить, что добавление кандесартана к терапии ИАПФ у пациентов со сниженной ФИ позволяет достоверно снизить процент госпитализированных пациентов (30 vs 25%, $p=0,008$) и количество госпитализаций (836 vs 607, $p=0,002$) – рис. 2. Снижение ССС при назначении кандесартана в данном исследовании составило 15% ($p=0,011$). Таким образом, было показано, что комбинация ИАПФ и БРА (кандесартана) может быть использована у пациентов с ХСН со сниженной ФИ и позволяет получить дополнительную пользу в виде снижения риска госпитализаций и ССС.

Тем не менее современные рекомендации по лечению ХСН со сниженной ФИ предлагают в качестве третьего препарата использовать антагонисты рецепторов альдостерона, а не БРА. Это связано с тем, что в исследованиях RALES и EMPHASIS-HF было достигнуто не только снижение ССС, но и смерти от всех причин, кроме того, при добавлении к ИАПФ и БАБ эплеренона снижение смертности и заболеваемости было выше, чем при добавлении БРА.

Другая форма ХСН с сохраненной ФИ, по-видимому, имеет другие эпидемиологические и этиопатогенетические характеристики. Пациенты с ХСН и сохраненной ФИ обычно старше, среди них больше женщин и больше лиц с ожирением. ИБС в качестве причины ХСН у них маловероятна, многие пациенты имеют АГ и фибрилляцию предсердий, а диастолическая дисфункция, характерная для этого варианта ХСН, как правило, развивается на фоне гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

До настоящего времени не получено достоверных данных о каком-либо варианте лечения, позволяющем снизить заболеваемость и смертность при ХСН с сохраненной ФИ (ФИ>40%). Поэтому для лечения таких пациентов целесообразно использовать как общие принципы лечения ХСН (назначение диуретиков для контроля задержки натрия и жидкости и купирования одышки и отеков), так и общие принципы лечения АГ с учетом других сопутствующих состояний, часто встречающихся при данной форме ХСН (ГЛЖ, ожирение, метаболический синдром – МС).

Так, для лечения пациентов с АГ и МС рекомендуется использовать прежде всего ИАПФ и БРА [6]. В первую очередь это связано с тем, что блокада РААС способна снизить частоту развития СД типа 2, особенно высокую у пациентов с МС, поскольку это состояние характеризуется наличием инсулинорезистентности и рассматривается многими авторами как преддиабет. Блокада РААС при лечении АГ у пациентов с МС позволяет увеличить потребление глюкозы скелетными мышцами, увеличить чувствительность тканей к инсулину, что приводит к уменьшению инсулинорезистентности.

Еще в 2005 г. при анализе результатов 11 исследований было показано, что лечение ИАПФ и БРА ассоциировано с 22% снижением частоты развития новых случаев СД типа 2 [7]. В последующем на основе оценки результатов многочисленных исследований было установлено, что риск развития новых случаев СД типа 2 снижается при использовании блокаторов РААС на 14–34%. Эти возможности продемонстрированы при использовании разных препаратов классов ИАПФ и БРА. Так, в исследовании CASE J (Candesartan antihypertension survival evaluation in Japan trial) показано, что при лечении кандесартаном цилекситилом в сравнении с амлодипином наблюдается достоверное снижение частоты развития СД

типа 2 на 36% ($p=0,03$), причем у пациентов с ожирением этот эффект оказался еще больше (снижение риска развития СД типа 2 на 62%) [8]. Аналогичный результат наблюдался и в исследовании HIJ-CREATE (Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease). Частота развития СД типа 2 в группе пациентов, получающих кандесартан, составила 1,1%, а в группе пациентов на стандартной терапии без использования БРА – 2,9% ($p=0,027$) [9]. Интересно, что в исследовании SHARM, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности кандесартана у пациентов с ХСН, наблюдалось снижение частоты развития СД типа 2 на 28% в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо ($p=0,020$). Было также показано, что у пациентов с АГ и нарушенной толерантностью к глюкозе при лечении кандесартаном улучшаются показатели выделения инсулином в ранней фазе. Объяснение этим фактам можно найти в экспериментальных исследованиях на мышах, в которых было выявлено, что кандесартан предотвращает возникновение нарушений толерантности к глюкозе за счет протективных эффектов в отношении прогрессирующего повреждения β -клеток поджелудочной железы [10].

Дополнительным основанием к назначению БРА при АГ и ХСН с сохраненной ФИ может служить тот факт, что в последние годы показания к использованию БРА постоянно расширяются, и в настоящее время рекомендаций к их назначению больше, чем у ИАПФ [11]. К ранее имевшимся показаниям (диабетическая нефропатия, протеинурия, микроальбуминурия, ХСН, ГЛЖ, мерцательная аритмия, кашель при приеме ИАПФ и т.д.) добавились такие позиции, как ИБС, недиабетическая нефропатия, дисфункция ЛЖ, преклонный возраст. Несомненная польза от использования БРА при ХСН с сохраненной ФИ была продемонстрирована в исследовании SHARM-Preserved с кандесартаном. Несмотря на то, что ССС достоверно не снизилась, было доказано достоверное снижение числа госпитализаций по поводу ХСН. В группе кандесартана у 230 пациентов было отмечено 402 госпитализации по поводу ХСН (15%) в сравнении с группой плацебо, где у 279 пациентов было 566 госпитализаций (18%, $p=0,014$) – рис. 3.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26.
2. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol 2011; 8: 30–41.
3. Fonarow GC. Improving quality of care and outcomes for heart failure. Role of registries. Circulation J 2011; 75: 1783–90.
4. Comor CM, Wbeullan DJ, Wojdyła D et al. Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction. The HF-ACTION predictive risk score model. Circulation Heart failure 2012; 5: 63–71.
5. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J doi: 10.1093/eurheartj/ehs 104.
6. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 28: 88–136; doi: 10.1093/eurheartj/ehl 260.
7. Gillespie E, White C, Kardas M et al. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 2261–6.
8. Ogibara T, Nakao K, Fukui T et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. Hypertension 2008; 51 (2): 393–8.
9. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). Eur Heart J 2009; 30 (10): 1203–12.
10. De Rosa ML. Cardio classics revisited – focus on the role of candesartan. Vas Health and Risk management 2010; 6: 1047–63.
11. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы. Системные гипертензии. 2010; 4: 3–7.

Возможности дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов фелодипина в обеспечении органопротекции и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией

Н.М. Чихладзе

ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва

Резюме

Фелодипин – представитель дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов длительного действия, обладающий высокой сосудистой селективностью, имеет обширную доказательную базу (исследования HOT, FEVER, NEPHROS). Обоснованы антигипертензивные эффекты фелодипина как в виде монотерапии, так и в составе рациональной комбинированной терапии. Имеет хорошую переносимость, что способствует повышению приверженности лечению больных артериальной гипертензией (АГ).

Продemonстрированная способность фелодипина в обеспечении органопротекции и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений позволяет успешно применять его у разных категорий больных АГ, включая пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, фелодипин, органопротекция.

Capacities of the dihydropyridine calcium channel blocker felodipine therapy to protect organs and to reduce a cardiovascular risk in patients with essential hypertension

N.M.Chikhladze

Summary

Felodipine is a long-acting representative of the dihydropyridine calcium channel blockers, which has a high vascular selectivity and an extensive evidence base (HOT, FEVER, NEPHROS studies). There is evidence for the antihypertensive effects of felodipine as monotherapy and as part of rational combination therapy.

The drug is well tolerated, which promotes higher treatment adherence in patients with EH. The demonstrated capacity of felodipine to protect organs and to reduce a cardiovascular risk permits its successful use in different categories of patients with EH, including those at high risk for cardiovascular events.

Key words: essential hypertension, dihydropyridine calcium channel blockers, felodipine, organ protection.

Сведения об авторе

Чихладзе Новелла Михайловна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва.

Среди факторов, определяющих тяжесть течения артериальной гипертензии (АГ), ее прогноз и тактику лечения, важнейшая роль отводится поражению органов-мишеней – сердца, артерий, почек.

Развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), утолщение стенки сонной артерии, наличие микроальбуминурии (МАУ), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) позволяют выделить больных АГ в категорию высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), требующих целенаправленного лечения.

На сегодняшний день прогностическая значимость поражения органов-мишеней у больных АГ не вызывает сомнений. Наличие признаков ГЛЖ значительно повышает риск развития коронарных событий и нарушений мозгового кровообращения [1]. Атеросклеротическое поражение сонных артерий ассоциируется с риском развития коронарных и мозговых осложнений [2, 3]. Клинические проявления поражения почек (МАУ, снижение СКФ) свидетельствуют о высоком риске ССО и смертельных исходов.

Анализ состояния органов-мишеней позволяет не только определить риск ССО, но и оценить в динамике эффективность проводимой терапии.

Основные классы антигипертензивных препаратов (АГП) позволяют обеспечить эффективный контроль артериального давления (АД), предупредить или замедлить темп прогрессирования и/или уменьшить поражения органов-мишеней. Результаты многочисленных исследований доказали, что эти классы АГП не имеют существенного преимущества в плане снижения АД и риска ССО [4, 5]. Выбор АГП основывается на результатах клинических исследований, в которых доказаны эффективность и безопасность применения конкретного препарата в определенной клинической ситуации.

В многочисленных исследованиях доказана эффективность препаратов класса блокаторов кальциевых каналов (БКК) у больных АГ.

БКК селективно блокируют медленные кальциевые каналы (L-типа), оказывают выраженное сосудорасширяющее действие и обладают способностью не только эффективно снижать АД, но и обеспечивать другие важные эффекты: антиаритмический, органопротективный, антиатерогенный. БКК отличаются разной тканевой селективностью: негидропиридиновые БКК (верапамил и дилтиазем) имеют тропность и к миокарду, и к сосудам, тогда как дигидропиридиновые характеризуются большей тропностью к сосудам, практически не оказывая влияния на автоматизм, проводимость и сократимость миокарда.

Преимущественные показания к назначению дигидропиридиновых БКК при АГ включают изолированную систолическую гипертензию у пожилых, ишемическую болезнь сердца, ГЛЖ, атеросклероз сонных и коронарных артерий [4, 5].

Отдельные представители класса БКК имеют особые свойства, которые делают их назначение более обоснованным, о чем свидетельствуют результаты больших клинических исследований.

Фелодипин – представитель дигидропиридиновых БКК, обладающий высокой сосудистой селективностью. Гипотензивный эффект его обусловлен расширением артериол, понижением общего периферического сосудистого сопротивления. Кроме того, фелодипин понижает канальцевую реабсорбцию натрия, оказывает умеренное диуретическое действие, метаболически нейтрален. Действие препарата начинается через 2–5 ч и продолжается в течение 24 ч. Выраженность эффекта коррелирует с дозой и концентрацией в плазме.

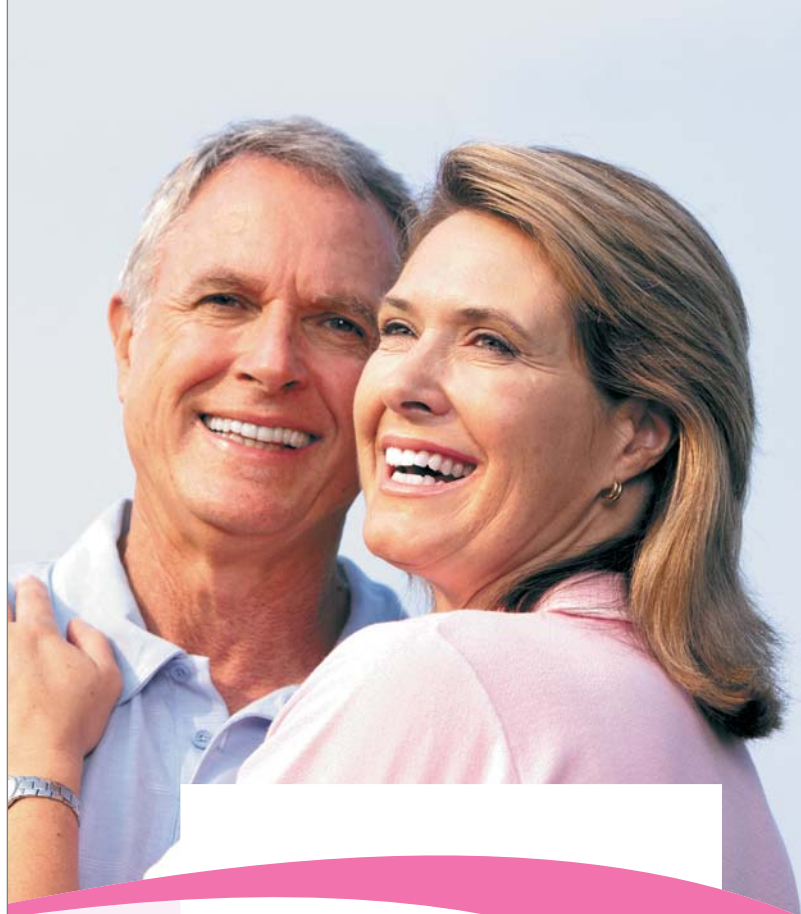
Антигипертензивная эффективность фелодипина продемонстрирована в многочисленных исследованиях: в сравнительных исследованиях с плацебо, в сопоставлении с другими АГП.

Особое внимание к фелодипину было привлечено после опубликованных в 1998 г. результатов исследования NOT (Hypertension Optimal Treatment). В это крупное многоцентровое исследование с участием 26 стран были включены 19 193 больных АГ в возрасте 50–80 лет, средняя длительность наблюдения составила 3,8 года. Основная цель исследования – выявление взаимосвязи между достижением разных целевых уровней АД (диастолическое – ДАД ≤ 90 , ≤ 85 , ≤ 80 мм рт. ст.) и ССО (нефатальные инфаркты миокарда и инсульты, СС смертельные исходы).

Фелодипин в дозе 5–10 мг 1 раз в день был избран в этом исследовании основным препаратом, который получали все пациенты [6]. Для усиления гипотензивного эффекта к терапии присоединяли другие АГП: на момент завершения исследования 78% пациентов продолжали принимать фелодипин в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (41%) или с β -адреноблокаторами (28%). Было зафиксировано значительное снижение АД: в трех группах с целевыми уровнями ДАД ≤ 90 , ≤ 85 , ≤ 80 мм рт. ст. систолическое АД (САД) в среднем снизилось на 26,2, 28,0 и 29,9 мм рт. ст. соответственно, а ДАД – на 20,3, 22,3 и 24,3 мм рт. ст. соответственно. Лишь в 8,5% случаев уровень ДАД превышал 90 мм рт. ст. Интенсивный гипотензивный эффект ассоциировался с низкой частотой СС исходов, при этом наименьшая частота событий наблюдалась при ДАД 82,6 мм рт. ст., а самый низкий риск СС смертельных исходов – при ДАД 86,5 мм рт. ст. У больных сахарным диабетом частота СС исходов снизилась на 51% в группе снижения ДАД ≤ 80 мм рт. ст. в сопоставлении с группой с ДАД ≤ 90 мм рт. ст.

В целом результаты исследования NOT свидетельствуют об эффективности терапии, основанной на применении БКК фелодипина в осуществлении адекватного контроля АД, что способствует снижению риска ССО. Результаты этого исследования в значительной степени определили те критерии эффективности лечения АГ, которые используются в отечественных и международных рекомендациях по лечению этого заболевания.

Обоснование целевых значений АД и их ассоциация с ССО у разных категорий больных АГ были продемонстрированы в проводимом в Китае крупном исследовании FEVER (Felodipine Event Reduction). Это проспективное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах включало 9800 больных АГ в возрасте 50–70 лет с одним или двумя дополнительными СС факторами риска [7]. Больные на протяжении 6 нед получали в небольшой дозе гидрохлоротиазид (12,5 мг в день) и, если САД оставалось в пределах 140–180 мм рт. ст. или ДАД – 90–100 мм рт. ст., к терапии присоединялся фелодипин или – в параллельной группе – плацебо, при этом больные продолжали принимать гидрохлоротиазид, т.е. сравнивали эффективность комбинированной терапии гидрохлоротиазид + фелодипин с базовой терапией гидрохлоротиазидом, длительность терапии составила 40 нед. Дополнительно для достижения целевого уровня АД присоединение других АГП потребовалось в 33,9% случаев в группе фелодипина и в 42,3% случаев в группе плацебо. В группе, получавшей фелодипин, АД снизилось в среднем со 154,2/91,0 до 137,3/82,5 мм рт. ст., а в группе принимавших плацебо – со 154,4/91,3 до 142,5/85,0 мм рт. ст., различие между достигнутым в группе АД составило 4,2/2,1 мм рт. ст. У пациентов, получавших фелодипин, по сравнению с получавшими плацебо было достигнуто достоверное снижение частоты фатального и нефатального инсульта на 27%, всех ССО – на 27%, коронарных событий – на 32%, СС смертельных исходов – на 33%. Результаты исследования продемонстрировали, что терапия, основанная на приеме фелодипина, была более эф-



фективна по сравнению с базовой терапией диуретиком в плане достижения целевых значений АД и позволила добиться достоверного снижения риска ряда ССО.

В дальнейшем дополнительно в рамках исследования FEVER был проведен анализ прогностической важности достижения целевых уровней АД у категории больных с неосложненным течением АГ, при АГ 1-й степени тяжести и при АГ у пожилых [8]. Проведение субанализа в группах указанных категорий больных АГ было обосновано тем, что в предпринятом ранее анализе результатов исследования FEVER 42% составили больные с осложненным течением АГ, с анамнезом перенесенных СС событий и 13% – больные сахарным диабетом. По результатам статистического анализа в группе интенсивного лечения, включающего фелодипин, выявлено достоверное снижение частоты развития инсультов у больных с неосложненным течением АГ на 39%, при АГ 1-й степени – на 29%, а у пожилых – на 44%. Кроме того, установлено достоверное уменьшение всех ССО (от 29 до 47%). Достижение целевого уровня САД < 140 мм рт.ст. за счет терапии, включающей фелодипин, предотвращало развитие случаев ССО из расчета на 100 пациентов за 3,3 года лечения: 2,1 – при неосложненном течении АГ и 5,2 – у пожилых.

В последние годы большое внимание уделяется прогностической значимости модификации состояния органов-мишеней у больных АГ на фоне проводимой терапии [9]. Результаты многочисленных исследований обосновывают важность анализа состояния органов-мишеней у больных АГ и свидетельствуют о том, что наличие ГЛЖ, критериев поражения почек и почечных артерий следует рассматривать как маркеры высокого СС риска [4, 5]. Вопросы, связанные с возможностью обратного развития поражения органов-мишеней под воздействием антигипертензивной терапии (АГТ), ассоциация положительной динамики органных изменений с отдаленным прогнозом ССО – злободневные проблемы, анализируемые в ряде исследований последних лет. Продемонстрировано, что существует взаимосвязь между индуцированными терапией изменениями в динамике ГЛЖ, протеинурией и СС и почечными событиями [10, 11]. В этой связи важен анализ эффективности отдельных классов АГТ в обеспечении органопротекции, в реализации обратного развития наблюдаемых поражений.

БКК наряду с препаратами, блокирующими эффекты ангиотензина II (АТ II), рекомендованы к применению у больных АГ с развитием ГЛЖ, а также с бессимптомным атеросклерозом [4, 5]. Представлены результаты исследований отдельных представителей БКК в обеспечении обратного развития ГЛЖ у больных АГ. Приводятся наблюдения, подтверждающие способность фелодипина длительного действия наряду с эффективным контролем АГ обеспечивать обратное развитие ГЛЖ [12, 13]. Продемонстрирована эффективность комбинированной терапии фелодипином с β -адреноблокатором метопрололом в достижении целевых уровней АД и обратном развитии ГЛЖ [13]. Проведены крупные исследования, подтверждающие эффективность дигидропиридиновых БКК как препаратов, замедляющих атеросклеротическое поражение каротидных [14] и коронарных артерий [15].

Способность длительно действующих дигидропиридиновых БКК замедлять прогрессирование атеросклеротического процесса в значительной мере зависит от способности эффективно контролировать АГ, однако важно учитывать в этом контексте и наличие специфических антиоксидантных и антиатерогенных свойств [16]. В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрирована способность некоторых БКК, в частности фелодипина, оказывать благоприятное влияние на функцию эндотелия, уменьшать продукцию эндотелиальных медиаторов вазоконстрикции и тромбогенеза [17], свороточную концентрацию и тканевую экспрессию интерлейкина-18 [18, 19].

Учитывая важную роль ионов кальция в обеспечении деятельности ЦНС, физиологической регуляции проведения нервного импульса, участия в поддержании трансмембранного электрического потенциала и ряда других существенных функций, актуальной становится проблема расширения спектра применения БКК у больных АГ, особенно при хронической цереброваскулярной болезни.

Отдельные представители дигидропиридиновых БКК оказывают благоприятное влияние на мозговой кровоток, улучшают когнитивные функции, что позволяет с успехом применять их у больных АГ с цереброваскулярной патологией [20, 21].

Опубликованы результаты исследования, в котором проанализировано влияние фелодипина (препарат Фелодип) в дозе 2,5–15 мг на мозговой кровоток у больных АГ и хронической гипертензивной энцефалопатией [22]. Длительность лечения составила 6 мес, эффективность оценивалась в сопоставлении с метопрололом и верапамилом. Показатели мозгового кровотока анализировали при проведении магнитно-резонансной и динамической перфузионной спиральной томографии. Выявлено значимое улучшение мозгового кровенаполнения в области перивентрикулярного отека под влиянием фелодипина.

АГ играет важную роль в развитии и прогрессировании когнитивных расстройств, вплоть до степени деменции, и актуальность изучения эффективности антигипертензивной терапии как средства профилактики деменции не вызывает сомнения.

В исследовании S.Lehri и соавт. была проанализирована способность фелодипина улучшать когнитивные функции у больных АГ [23]. При сравнении эффективности применения фелодипина в комбинации с гидрохлоротиазидом в сопоставлении с комбинацией амилорида с гидрохлоротиазидом на протяжении 12 нед лечения было выявлено достоверное улучшение на 67% когнитивных функций у больных, получавших фелодипин. Результаты этого исследования представляют особый интерес и требуют дальнейшего изучения возможных благоприятных эффектов фелодипина (в частности, способности улучшать микроциркуляцию) у больных АГ с цереброваскулярными заболеваниями.

Влияние фелодипина на когнитивные функции проанализировано также в исследовании, в котором его антигипертензивная эффективность (использовался препарат Фелодип), а также влияние на процессы развития деменции исследовались у 30 больных в возрасте 49–77 лет на протяжении 3 мес лечения [24]. Наряду с нормализацией суточного профиля АД, пульсового АД и уменьшением его вариабельности отмечено положительное влияние этого препарата на когнитивные функции. Улучшались процессы запоминания и концентрации внимания, уменьшилась истощенность больных во время проведения тестов, в результате число больных с нарушениями мышления снизилось на 7 (24%) человек. Улучшение когнитивных функций у больных АГ открывает дополнительные возможности его применения при этом заболевании.

Проведенные в настоящее время клинические исследования свидетельствуют о возможности и обоснованности применения БКК для первичной и вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения, а также при хронической цереброваскулярной недостаточности, и позволяют рассматривать их в качестве нейрорепротекторов [25].

В лечении АГ при диабетическом и недиабетическом поражении почек лидирующие позиции обоснованно занимают препараты, блокирующие эффекты АТ II [4, 5].

Роль БКК в предупреждении или замедлении прогрессирующего поражения почек у больных АГ неоднородна. В некоторых исследованиях БКК представлены как препараты, способные замедлять проявления хронической почечной недостаточности [26, 27], тогда как в других исследованиях подобная закономерность не просле-

живается [28, 29]. Отдельные представители класса БКК отличаются по своим способностям оказывать благоприятное влияние на состояние почек [30]. Способность уменьшать протеинурию продемонстрирована у дигидропиридиновых БКК, в то время как у некоторых дигидропиридинов это свойство не выражено. Так, показано, что нифедипин не способствует уменьшению протеинурии у больных с диабетической нефропатией [31], с другой стороны, фелодипин, как и верапамил, способен проявлять эти эффекты [32].

Высказывается мнение о зависимости уменьшения протеинурии от степени снижения АД на фоне приема дигидропиридиновых БКК [33]. Приводятся доводы в пользу наличия у БКК разных механизмов обеспечения антипротеинурического и ренопротективного эффектов: адекватный контроль АД и снижение клубочковой гипертензии; снижение фильтрационного давления и/или непосредственное влияние на проницаемость базальной мембраны; цитопротективные и антипролиферативные эффекты [34].

Наиболее эффективным подходом в обеспечении нефропротекции можно считать включение БКК в состав рациональной комбинированной терапии препаратами, блокирующими эффекты АГ II, у которых имеется широкая доказательная база с подтвержденными нефропротективными свойствами.

В международном многоцентровом исследовании NERPHROS проанализирована способность терапии фелодипином в комбинации с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента рамиприлом замедлять прогрессирование поражения почек [35]. В исследование были включены 158 больных АГ с недиабетическими хроническими заболеваниями почек (с гломерулонефритом, нефросклерозом, поликистозной болезнью почек, тубулоинтерстициальным нефритом). В динамике на протяжении 2 лет оценивали степень снижения АД на фоне приема комбинированной терапии и отдельных ее компонентов, а также изменения показателей альбуминурии, клиренса эндогенного креатинина и иогекала. Достигнутая степень снижения АД была сопоставима в группах, принимавших фелодипин, рамиприл и их комбинацию, тогда как скорость снижения фильтрационной функции оказалась наименьшей в группе комбинированной терапии, что свидетельствовало о нефропротективной эффективности комбинированной терапии с включением фелодипина.

В последние годы внимание исследователей привлечено к проблеме влияния минералокортикоидного гормона альдостерона на процесс фиброгенеза. На экспериментальных моделях продемонстрированы профибротические и провоспалительные эффекты альдостерона [36]. На сегодняшний день альдостерон рассматривают как фактор риска и медиатор поражения СС системы, приводящий к развитию эндотелиальной дисфункции, фиброзу и некрозу миокарда, поражению почек [37, 38]. В этой связи актуально изучение возможности медикаментозного воздействия на связанные с альдостероном фиброзные изменения в разных тканях и органах. В экспериментальных исследованиях получены результаты, свидетельствующие о наличии активности антагонистов минералокортикоидных рецепторов у некоторых представленных дигидропиридиновых БКК, включая фелодипин [39].

Создание экспериментальных моделей гипертензивных крыс с односторонней нефрэктомией в сочетании с воздействием инфузии альдостерона и использованием высоконатриевой диеты позволяет констатировать развитие признаков интерстициальных и периваскулярных фиброзных изменений в миокарде и почках. В предпринятом недавно исследовании с использованием данной экспериментальной модели была проанализирована возможность фелодипина препятствовать развитию в миокарде и в почках поражений, индуцированных альдостероном в сочетании с высоконатриевой диетой [40]. Используя морфо-

метрический подход, анализировали гистологические критерии поражения в этих органах: признаки артериолярного фиброэластоза, фибриноидного некроза, периваскулярные воспалительные изменения. Согласно полученным результатам фелодипин в использованной дозе (30 мг/кг) существенно не снизил уровень АГ, но вместе с тем проявил протективные эффекты на миокард и почки: выявлено значительное уменьшение периваскулярного воспалительного процесса, а также некроза и фиброза, в большей мере положительная динамика наблюдалась в миокарде, в меньшей мере – в почках. Полученные результаты представляют большой научный и практический интерес и требуют дальнейших исследований.

При равнозначной антигипертензивной эффективности дигидропиридиновых БКК отдельные представители этого класса различаются по переносимости, выраженности побочных эффектов, что в значительной мере определяет приверженность пациентов лечению.

В клинической практике применение некоторых дигидропиридиновых БКК сопровождается развитием отеков лодыжек и, несмотря на адекватный контроль АД, больные перестают принимать эти препараты. Сопоставление частоты развития отеков лодыжек у 535 больных АГ, принимавших фелодипин и амлодипин, свидетельствует о достоверно меньшей их частоте при приеме фелодипина (32%), чем при приеме амлодипина (43%) [41]. Предполагают, что меньшая частота этого осложнения связана с менее выраженным у фелодипина по сравнению с другими БКК дисбалансом между тонусом артериол и венул нижних конечностей, что аргументируется результатами окклюзионной венозной плетизмографии [42].

Проведено крупное исследование, в котором в амбулаторной практике оценивались клиническая эффективность и приверженность лечению фелодипином у больных АГ [43]. В исследование были включены 5474 пациента с АГ, которые принимали фелодипин (препарат Фелодип, TEVA) на протяжении 8 нед, базовая АГТ не изменялась. К завершению исследования более 98% либо достигли целевого уровня АД, либо снизили САД и ДАД на 20 и 10 мм рт. ст. соответственно. Улучшение самочувствия отметили более 90% пациентов. Достоверно улучшилась приверженность больных: 1656 человек, не приверженные лечению на исходном визите, к концу наблюдения стали привержены данному лечению.

Дигидропиридиновый БКК фелодипин – препарат, имеющий широкую доказательную базу, обладает выраженной антигипертензивной эффективностью как в виде монотерапии, так и в составе рациональной комбинированной терапии, имеет хорошую переносимость и безопасен при длительной терапии больных АГ. Обоснованная в клинических исследованиях способность фелодипина в обеспечении органопротекции и снижении риска ССО позволяет успешно применять его у широкого спектра больных АГ, включая категорию пациентов высокого риска ССО.

Литература

1. Gbali JK, Liao Y, Cooper RS. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1635–40.
2. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
3. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96 (5):1432–7.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5–26.
5. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007; 25: 1105–87.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351 (9118): 1755–62.

7. Liu L, Zhang Y, Liu G et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23 (12): 2157–72.
8. Zhang Y, Zhang X, Liu L et al. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011; 32 (12): 1500–8.
9. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27.
10. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 198–202.
11. De Zeeuw D, Parving HH, Hemming RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2100–5.
12. Nalbantgil I, Onder R, KilliHcioglu B et al. The efficacy of felodipine ER on regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary hypertension. *Blood Press* 1996; 5 (5): 285–91.
13. Wetzchewald D, Klaus D, Garantin G et al. Regression of left ventricular hypertrophy during long-term antihypertensive treatment—a comparison between felodipine and the combination of felodipine and metoprolol. *J Intern Med* 1992; 231 (3): 303–8.
14. Zanchetti A, Bold G, Hennig M et al. Calcium antagonist lacidipin slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–7.
15. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (18): 2217–25.
16. Godfraind T. Antioxidant effects and the therapeutic mode of action of calcium channel blockers in hypertension and atherosclerosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360 (1464): 2259–72.
17. Song H, Bao W, Wang H et al. Effects of extended-release felodipine on endothelial vasoactive substances in patients with essential hypertension. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46 (3): 393–5.
18. Xing SS, Tan HW, Bi XP et al. Felodipine reduces cardiac expression of IL-18 and perivascular fibrosis in fructose-fed rats. *Mol Med* 2008; 14 (7–8): 395–402.
19. Bi XP, Tan HW, Xing SS et al. Felodipine downregulates serum interleukin-18 levels in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2009; 32 (4): 303–7.
20. Amenta F, Lanari A, Mignini F et al. Nicardipine use in cerebrovascular disease: a review of controlled clinical studies. *J Neurol Sci* 2009; 283 (1–2): 219–23.
21. Kimura Y, Kitagawa K, Oku N et al. Hemodynamic influences of azebidipine, a novel calcium channel blocker, on cerebral circulation in hypertensive patients with ischemic white matter lesions. *Hypertens Res* 2008; 31 (12): 2147–54.
22. Русина А.М., Мордовин В.Ф., Федоренко Е.В. и др. Сравнительный анализ гипотензивной и церебротропной эффективности антагонистов кальция и β-блокаторов у пациентов с гипертонической болезнью и хронической гипертонической энцефалопатией. *РМЖ* 2009; 17 (1): 1–5.
23. Lebr S, GrKssel E, Eicke C. Effectiveness of felodipine in hypertensive patients with mild cerebral cognition disorders in a randomized double-blind study. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125 (45): 1350–5.
24. Смоленская О.Г., Клейнер С.Л., Ставрова Н.Ю. Терапия гипертонической болезни блокаторами кальциевых каналов пролонгированного действия. *Кардиология*. 2004; 5: 59–62.
25. Inzitari D, Poggesi A. Calcium channel blockers and stroke. *Aging Clin Exp Res*. 2005; 17 (Suppl. 4): 16–30.
26. Dworkin LD, Benstein JA, Parker M et al. Calcium antagonists and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. *Kidney Int* 1993; 43: 808–14.
27. Harris DCH, Hammond WS, Burke TJ. Verapamil protects against progression of experimental chronic renal failure. *Kidney Int* 1987; 31: 41–6.
28. Dworkin LD, Tolbert E, Recht PA. Effects of amlodipine on glomerular filtration, growth and injury in experimental hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 245–50.
29. Brummer FP, Bock HA, Hermle M. Control of hypertension by verapamil enhances renal damage in a rat remnant kidney model. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 420–7.
30. Tariq N, Bakris GL. Preservation of renal function: the spectrum of effects by calcium channel blockers. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2244–50.
31. Weidmann P, Schneider M, Boblen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; (Suppl. 10): 39–45.
32. Zucchelli P, Zuccala A, Borgi M et al. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992; 42: 452–8.
33. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH et al. Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: a meta analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963–74.
34. Mene P. Calcium channel blockers: what they can and what they can't do. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (1): 25–8.
35. Herlitz H, Harris K, Rislis T et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nepros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (11): 2158–65.
36. Callera GE, Montezano AC, Yogi A et al. c-Src-dependent nongenomic signaling responses to aldosterone are increased in vascular myocytes from spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2005; 46: 1032–8.
37. Stier CT Jr, Chander PN, Rocha R. Aldosterone as a mediator in cardiovascular injury. *Cardiol Rev* 2002; 10 (2): 97–107.
38. Fritsch Neves M, Schiffrin EL. Aldosterone: a risk factor for vascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5 (1): 59–65.
39. Dietz JD, Du S, Bolten CW et al. A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity. *Hypertension* 2008; 51: 742–8.
40. Matsubara BB, Franco M, Janicki JS et al. Effect of felodipine on myocardial and renal injury induced by aldosterone-high salt hypertension in uninephrectomized rats. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43 (5): 506–14.
41. Schaefer RM, Aldons PM, Burgess ED et al. Improved tolerability of felodipine compared with amlodipine in elderly hypertensives: a randomized, double-blind study in 535 patients, focusing on vasodilatory adverse events. The International Study Group. *Int J Clin Pract* 1998; 52 (6): 381–6.
42. Bicchi M, Vedovini G, Cappelli R et al. Effect of felodipine on arterial blood flow and venous function at rest in patients with mild essential hypertension. *Angiology* 1998; 49 (5): 373–80.
43. Азеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Деев А.Д. Применение фелодипина в амбулаторной практике: оценка клинической эффективности и приверженности к лечению у больных с артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2009; 1: 30–3.

— * —

Оценка симпатической активности для дифференцированного оказания неотложной помощи при повышении артериального давления

В.В.Руксин¹, О.В.Гришин¹, Н.В.Головкин²

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова;

²Отделение скорой медицинской помощи поликлиники №17, Санкт-Петербург

Резюме

На догоспитальном этапе изучали изменения показателей variability синусового ритма после применения каптоприла, клонидина и моксонидина при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. Показано, что неотложная помощь должна быть дифференцированной. У пациентов без повышения симпатической активности наиболее эффективен каптоприл, при высокой симпатической активности – клонидин и моксонидин.

Ключевые слова: симпатическая активность, повышение артериального давления, неотложная помощь, каптоприл, клонидин, моксонидин.

Evaluation of sympathetic activity for differential treatment in case of hypertensive emergencies

V.V.Ruksin, O.V.Grisbin, N.V.Golovkin

Summary

Prehospital administration of clonidine, mocsodonin, and captopril was examined towards variability of the sinus rhythm in non life-threatening cases of hypertension. It was shown that emergency care should be differentiated and based on differences in the sympathetic tone. In patients without sympathetic elevation captopril was most effective, though in patients with the increased sympathetic tone the drug of choice was mocsodonin.

Key words: sympathetic activity, hypertension, emergency medical care, captopril, clonidine, mocsodonin.

Сведения об авторах

Руксин Виктор Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. скорой помощи Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова. E-mail: ruksin@mail.ru

Гришин Олег Валерьевич – аспирант каф. скорой помощи Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова

Головкин Никита Владимирович – врач отд. скорой помощи поликлиники №17, Санкт-Петербург

Актуальность темы

Неотложные состояния, связанные с повышением артериального давления (АД), встречаются очень часто и могут составлять до 10–20% всех обращений за скорой медицинской помощью [1–3]. J.Martin и соавт. (2004 г.) [4], A.Link и соавт. (2005 г.) [5], D.Papadopoulos и соавт. (2010 г.) [6] показали, что в 60,4–76% случаев неотложные состояния, связанные с повышением АД, не угрожают жизни. По нашим данным, при обращении в службу скорой медицинской помощи (СМП) в связи с повышением АД эта цифра достигает 93,6% [7].

В случаях, когда повышение АД не угрожает жизни, принято использовать такие антигипертензивные средства, как нифедипин, каптоприл и клонидин, назначая их внутрь или сублингвально [8, 9], однако критерии для дифференцированного применения этих препаратов

разработаны недостаточно. В последние годы появилось немало публикаций о том, что применение нифедипина больными с гипертензивным кризом не рекомендуется [10–13], а эффективный и безопасный препарат клонидин в нашей стране отнесен к группе контролируемых (учетных) лекарственных средств, что ограничивает возможность его применения [13, 14].

Цель исследования – улучшение результатов оказания неотложной помощи при повышении АД, не угрожающем жизни.

Материалы и методы

В исследование включены 327 пациентов в возрасте от 45 до 90 лет, обратившихся за СМП по поводу повышения АД, не угрожающего жизни.

Таблица 1. Характеристика больных

| Показатель | Антигипертензивный препарат | | | | | | p<0,05 | |
|--|-----------------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|------------|-----|
| | Моксонидин (n=137) | | Клонидин (n=119) | | Каптоприл (n=71) | | | |
| | симп+ (n=79) | симп- (n=58) | симп+ (n=58) | симп- (n=61) | симп+ (n=40) | симп- (n=31) | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | |
| Обратились за СМП, всего | женщины | 66 (83,5%) | 46 (79,3%) | 44 (75,9%) | 45 (73,8%) | 33 (82,5%) | 22 (70,9%) | |
| | мужчины | 13 (16,5%) | 12 (20,7%) | 14 (24,1%) | 16 (26,2%) | 7 (17,5%) | 9 (29%) | |
| Возраст, лет | | 67,1±1,4 | 64,8±1,6 | 64,3±1,5 | 68±1,7 | 64,6±1,9 | 67,2±2 | |
| АГ 1-й степени | | 0 | 2 (3,4%) | 3 (5,2%) | 8 (13,1%) | 3 (7,5%) | 1 (3,2%) | 1–4 |
| АГ 2-й степени | | 51 (64,6%) | 36 (62,1%) | 39 (67,2%) | 32 (52,5%) | 23 (57,5%) | 18 (58,1%) | |
| АГ 3-й степени | | 28 (35,4%) | 20 (34,5%) | 16 (27,6%) | 21 (34,4%) | 14 (35%) | 12 (38,7%) | |
| Обращались за СМП в связи с повышением АД ранее, всего | | 59 (74,7%) | 41 (70,7%) | 41 (70,7%) | 42 (68,9%) | 29 (72,5%) | 23 (71,2%) | |

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: симп+ – подгруппа больных с высокой симпатической активностью, симп- – подгруппа больных без повышения симпатической активности.

Таблица 2. Изменения показателей ВСП

| Показатель | | Антигипертензивный препарат | | | | | | p<0,05 |
|-------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| | | Моксонидин | | Клонидин | | Каптоприл | | |
| | | симп+ (n=21) | симп- (n=22) | симп+ (n=14) | симп- (n=21) | симп+ (n=12) | симп- (n=19) | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| SDNN, мс | До приема препарата | 12,9±0,8 | 27,4±0,9 | 13,1±0,7 | 28,5±1,2 | 12,4±0,8 | 26,9±0,8 | 1-2; 1-4; 1-6; 2-3; 2-5; 3-4; 3-6; 4-5; 5-6 |
| | Через 30 мин | 17,5±1,1* | 30,5±0,9* | 17,6±1,4* | 29,4±0,7 | 14,2±0,9 | 29,3±0,9 | 1-2; 1-4; 1-5; 1-6; 2-3; 2-5; 3-4; 3-5; 3-6; 4-5; 5-6 |
| | % изменения | 34,7±1,9 | 10,7±1,2 | 34,7±3,1 | 11,6±1,4 | 16,1±1,7 | 9,4±1,1 | 1-2; 1-4; 1-5; 1-6; 2-3; 2-5; 3-4; 3-5; 3-6; 5-6 |
| RMSSD, мс | До приема препарата | 7,3±0,6 | 20,5±0,9 | 7,5±0,5 | 23,1±1,8 | 7,2±0,6 | 20,5±1,1 | 1-2; 1-4; 1-6; 2-3; 2-5; 3-4; 3-6; 4-5; 5-6 |
| | Через 30 мин | 10±0,9* | 25±1,9* | 9±0,8 | 23,5±0,8 | 8,3±0,7 | 21,7±1,5 | 1-2; 1-4; 1-6; 2-3; 2-5; 3-4; 3-6; 4-5; 5-6 |
| | % изменения | 34,5±1,5 | 18,7±5,8 | 34,9±1,9 | 18,8±2,8 | 15,9±2,1 | 12,5±1,4 | 1-2; 1-4; 1-5; 1-6; 2-3; 3-4; 3-5; 3-6 |
| ИН, усл. ед. | До приема препарата | 1062,7±76,6 | 242,5±27,1 | 908,9±63,7 | 238,1±16,5 | 742,7±70,4 | 264,5±30,3 | 1-2; 1-3; 1-4; 1-5; 1-6; 2-3; 2-5; 3-4; 3-5; 3-6; 4-5; 5-6 |
| | Через 30 мин | 684,6±47,2* | 206,6±24,7 | 630,6±52,6* | 215,4±20,5 | 619,8±67,9 | 233,9±27,9 | 1-2; 1-4; 1-6; 2-3; 2-5; 3-4; 3-6; 4-5; 5-6 |
| | % изменения | -29,9±1,2 | -14,8±0,8 | -34±1,6 | -16,3±1,2 | -16,3±1,2 | -13,1±1,3 | 1-2; 1-4; 1-5; 1-6; 2-3; 3-4; 3-5; 3-6 |
| ПАРС, усл. ед. | До приема препарата | 8,2±0,2 | 3,9±0,2 | 7,6±0,3 | 3,7±,2 | 7,5±0,4 | 3,9±0,3 | 1-2; 1-4; 1-6; 2-3; 2-5; 3-4; 3-6; 4-5; 5-6 |
| | Через 30 мин | 5,3±0,1* | 3,1±0,2* | 4,9±0,2* | 3,2±0,2 | 6,4±0,4 | 3,5±0,3 | 1-2; 1-3; 1-4; 1-5; 1-6; 2-3; 2-5; 3-4; 3-5; 3-6; 4-5; 5-6 |
| | % изменения | -34,8±1,3 | -15,1±2,9 | -34,6±1,3 | -15±3,1 | -15,4±2 | -12,2±3,2 | 1-2; 1-4; 1-5; 1-6; 2-3; 3-4; 3-5; 3-6 |

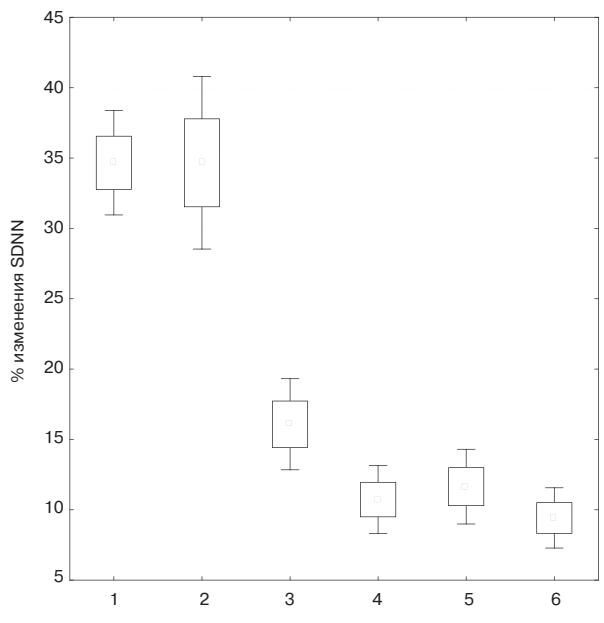
*Здесь и далее в табл. 3: достоверность изменения показателя через 30 мин после приема препарата.

Таблица 3. Изменения основных показателей гемодинамики

| Показатель | | Антигипертензивный препарат | | | | | | p<0,05 |
|--------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| | | Моксонидин | | Клонидин | | Каптоприл | | |
| | | симп+ (n=79) | симп- (n=58) | симп+ (n=58) | симп- (n=61) | симп+ (n=40) | симп- (n=31) | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| ЧСС, в 1 мин | До приема препарата | 93,5±0,8 | 74,5±1 | 94,2±1,1 | 71,9±1,1 | 92,6±1 | 70,4±1,7 | 1-2; 1-4; 1-6; 2-3; 2-5; 2-6; 3-4; 3-6; 4-5; 5-6 |
| | Через 30 мин | 82,3±0,4* | 69,9±0,8* | 83,4±0,8* | 67,8±0,9* | 85,8±0,9* | 68,6±1,4 | 1-2; 1-4; 1-5; 1-6; 2-3; 2-5; 2-6; 3-4; 3-6; 4-5; 5-6 |
| | % изменения | -11,7±0,6 | -5,8±0,5 | -11,2±0,9 | -6,3±0,9 | -7,2±0,9 | -2,3±0,6 | 1-2; 1-4; 1-5; 1-6; 2-3; 2-6; 3-4; 3-5; 3-6; 4-6; 5-6 |
| САД, мм рт. ст. | До приема препарата | 199,2±2,8 | 191,7±2,9 | 194,1±2,8 | 196,3±3,4 | 191,6±3,8 | 194±4,1 | |
| | Через 30 мин | 156±2,7* | 158±2,5* | 153,5±2,7* | 162,8±3,1* | 159,3±3* | 158,9±3,8* | 3-4 |
| | % изменения | -21,4±1 | -17,7±1,4 | -20,9±1,1 | -17,2±1,1 | -16,5±1,1 | -17,7±1,6 | 1-2; 1-4; 1-5; 3-4; 3-5 |
| ДАД, мм рт. ст. | До приема препарата | 103,4±1,5 | 103,7±2,4 | 100,7±1,6 | 105,2±2,3 | 99,5±1,9 | 108,7±3,7 | 3-6; 5-6 |
| | Через 30 мин | 84,1±1,1* | 89,5±1,7* | 83,6±1,1* | 90,2±1,6* | 86,4±1,2* | 91,6±2,6* | 1-2; 1-4; 1-6; 2-3; 3-4; 3-6; 5-6 |
| | % изменения | -17,9±0,9 | -13,5±1,2 | -16,2±1,1 | -13,9±1,5 | -12,4±1,4 | -14,9±1,3 | 1-2; 1-4; 1-5; 3-5 |

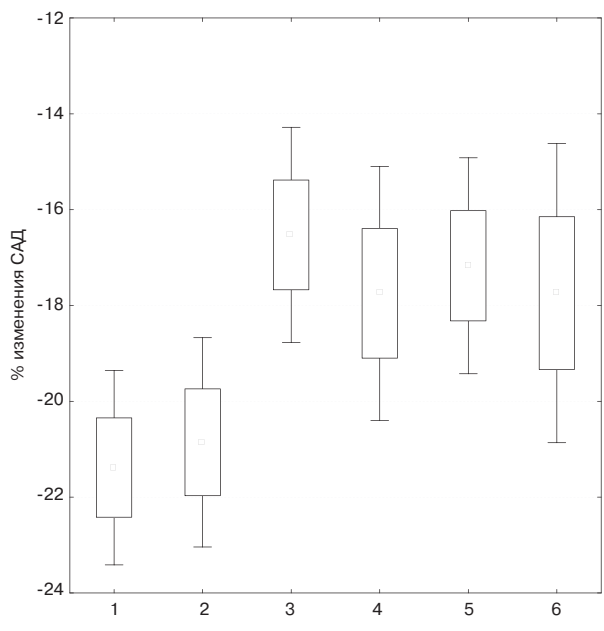
Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Рис. 1. Изменение SDNN через 30 мин после однократного сублингвального приема моксонидина, клонидина и каптоприла.



Примечание. Здесь и далее на рис. 2, 3: подгруппы пациентов с высокой симпатической активностью: 1 – моксонидин; 2 – клонидин; 3 – каптоприл; подгруппы пациентов без высокой симпатической активности: 4 – моксонидин; 5 – клонидин; 6 – каптоприл.

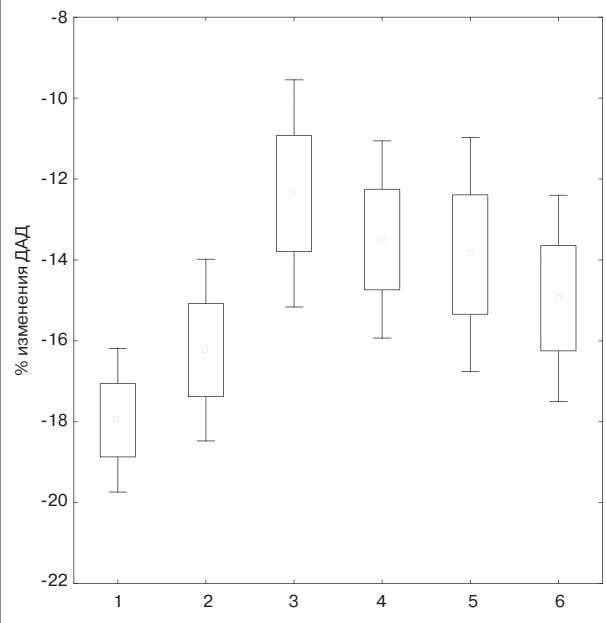
Рис. 2. Изменения САД через 30 мин после однократного сублингвального приема моксонидина, клонидина и каптоприла.



В исследование не включали пациентов с неотложными состояниями, угрожающими жизни, и больных с нарушениями сердечного ритма или проводимости, не позволяющими корректно оценить вариабельность синусового ритма (ВСР).

До оказания неотложной помощи и в процессе лечения определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), АД измеряли методом Короткова. Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов – ВНОК (2010 г.) [15]. Эффективным и безопасным считали снижение АД не менее чем на 15%, но не более чем на 25% от исходной величины [15, 16] при условии исчезновения или значительного уменьшения выражен-

Рис. 3. Изменения ДАД через 30 мин после однократного сублингвального приема моксонидина, клонидина и каптоприла.



ности жалоб и симптомов острого поражения органов-мишеней.

У 109 больных непосредственно на догоспитальном этапе дополнительно исследовали показатели ВСР, которые регистрировали и оценивали, согласно рекомендациям Международного общества по электрофизиологии [17] и отечественным рекомендациям, [18] по 5-минутным записям кардиоинтервалов с помощью комплекса для автоматизированной интегральной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы «Кардиометр-МТ» (сертификат соответствия №РОСС RU. ME 95В 26374 от 22.04.2010 г.). Показатели ВСР регистрировали до назначения лекарственных средств и через 30 мин после их применения.

Однократно сублингвально назначали 25 мг каптоприла (капотен), 0,15 мг клонидина (клофелин) или 0,4 мг моксонидина (физиотенз). Препараты назначали методом случайной выборки (конвертов). В зависимости от назначения препарата пациенты были разделены на три группы, а внутри каждой группы – на подгруппы с исходно высокой симпатической активностью и без повышения таковой.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0.550. Проверка эмпирического закона распределения переменных показала согласие с теоретическим законом нормального распределения по критерию Колмогорова–Смирнова, Lillifors, Sapiro–Wilk ($p > 0,05$), поэтому для описания числовых характеристик и количественных признаков использовали среднее арифметическое и среднюю квадратическую ошибку. В качестве порогового уровня статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Характеристика больных, обратившихся за неотложной помощью в связи с повышением АД, не угрожающим жизни, представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, группы и подгруппа были сопоставимы по подавляющему большинству показателей. Большинство больных страдали АГ 2 или 3-й степени и обращались за неотложной помощью по поводу повышения АД неоднократно.

В табл. 2 представлены исходные показатели ВСР и их изменения через 30 мин после однократного сублингвального назначения клонидина, каптоприла и моксонидина.

Прежде всего обращает на себя внимание малый разброс величин, представленных в табл. 2. Это связано с

Таблица 4. Влияние симпатической активности на эффективность антигипертензивных препаратов

| Антигипертензивный препарат | Эффективность | | p<0,05 |
|-----------------------------|---------------|---------------|--------|
| | симп+ (n=177) | симп- (n=150) | |
| | 1 | 2 | |
| Каптоприл (n=71) | 52,5%* | 80%* | 1–2 |
| Клонидин (n=119) | 89,7% | 59% | 1–2 |
| Моксонидин (n=137) | 90% | 56,9% | 1–2 |

*Эффективность каптоприла достоверно отличается от эффективности клонидина и моксонидина.

тем, что в процессе исследования были отобраны наиболее стабильные воспроизводимые показатели ВСР, и с тем, что сформированные по доступным клиническим признакам, характеризующим симпатическую активность, подгруппы пациентов оказались достаточно однородными по состоянию автономной нервной системы. В то же время сформированные в зависимости от симпатической активности подгруппы достоверно различались по показателям ВСР, а сами показатели достоверно изменялись под влиянием проводимой терапии.

Результаты исследования показали, что при обращении за СМП по поводу повышения АД, не угрожающего жизни, у 54,1% пациентов отмечается высокая симпатическая активность.

Как видно из табл. 2, все изучаемые препараты снижали симпатическую активность. У больных с исходно высокой симпатической активностью клонидин и моксонидин снижали ее существенно сильнее, чем каптоприл.

Изменение основных показателей гемодинамики через 30 мин после однократного назначения антигипертензивных препаратов представлено в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что во всех подгруппах у пациентов с исходно высокой симпатической активностью ЧСС была достоверно выше, чем в подгруппах, в которых симпатическая активность не повышалась.

В нашем исследовании у пациентов с высокой симпатической активностью минимальная ЧСС составила 79 уд/мин, максимальная – 114, средняя – 95,4±1,3 уд/мин. У пациентов без повышения симпатической активности ЧСС соответственно была 48 и 85 уд/мин при среднем значении 69,1±0,7 уд/мин.

Из табл. 3 также видно, что у пациентов с исходно высокой симпатической активностью моксонидин и клонидин достоверно сильнее, чем каптоприл, снижают и ЧСС, и АД.

Более наглядно изменения SDNN и АД через 30 мин после сублингвального назначения препаратов представлены на рис. 1–3.

На рисунках продемонстрированы выраженное снижение АД и увеличение SDNN после применения моксонидина и клонидина у пациентов с исходно повышенной симпатической активностью. Видно, что моксонидин и клонидин по влиянию на показатели, приведенные на рисунках, не различаются.

В табл. 4 представлена частота положительного эффекта при применении моксонидина, клонидина и каптоприла в зависимости от исходной симпатической активности.

Из таблицы видно, что симпатическая активность оказывала существенное влияние на эффективность изучаемых антигипертензивных средств. У пациентов без высокой симпатической активности был эффективен каптоприл. У пациентов с высокой симпатической активностью наиболее эффективными оказались клонидин и моксонидин.

Как мы указывали ранее [19], антигипертензивная эффективность моксонидина не уступает таковой клонидина, при этом моксонидин существенно лучше переносится и не относится к группе контролируемых лекарственных средств.

Заключение

Оказание неотложной помощи при повышении АД, не угрожающем жизни, проводится недостаточно дифферен-

цировано. Многочисленные отечественные [9, 15, 20–26] и зарубежные [13, 27–31] классификации гипертензивных кризов не всегда помогают в выборе антигипертензивных препаратов. Это связано с тем, что некоторые классификации включают в себя описание только интенсивной терапии, некоторые не содержат конкретных рекомендаций по оказанию неотложной помощи, одни устарели по рассматриваемым препаратам, другие подразумевают проведение дополнительного, не всегда возможного, обследования.

Проведенное исследование показало, что учет симпатической активности по доступным клиническим данным позволяет более дифференцированно оказывать неотложную помощь при неосложненных гипертензивных кризах и АГ, не доходящей до криза. Продемонстрирована высокая терапевтическая ценность моксонидина для оказания неотложной помощи пациентам при АГ с высокой симпатической активностью.

Выводы

1. Для дифференцированного оказания неотложной помощи при АГ, не угрожающей жизни, следует выделять пациентов с повышением и без повышения симпатической активности.
2. У пациентов без повышения симпатической активности для оказания неотложной помощи эффективен каптоприл.
3. У пациентов с высокой симпатической активностью для оказания неотложной помощи эффективны клонидин и моксонидин.
4. Антигипертензивная эффективность моксонидина не уступает таковой клонидина.

Литература

1. Голиков АП. Кризы при гипертонической болезни вчера и сегодня. *Артериальная гипертензия: научно-практический рецензируемый журнал*. 2004; 10 (3): 23–7.
2. Белокрыницкий ВИ. *Экстренная медицинская помощь при острой артериальной гипертензии*. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2005.
3. Колмисаренко ИА. *Гипертонические кризы у пожилых*. Врач. 2005; 1: 56–62.
4. Martin J, Higashibama E, Garcia E et al. Hypertensive crisis profile: prevalence and clinical presentation. *Arg Bras Cardiol* 2004; 2 (83): 131–6.
5. Link A, Walenta K, Böhm M. Hypertensive emergencies. *Internist* 2005; 5 (46): 557–63.
6. Papadopoulos D, Mourouzis I, Thomopoulos C et al. Hypertension crisis. *Blood Press* 2010, p. 1023–7.
7. *Скорая медицинская помощь при повышении артериального давления*. Под ред. ВВРуксина, ОВГришина, СВЯценковой и др. *Системные гипертензии*. 2011; 8 (1): 21–6.
8. Оганов РГ. *Руководство по скорой медицинской помощи*. Под ред. С.Ф.Багненко и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, с. 105–17.
9. Руксин ВВ. *Неотложная кардиологическая помощь на догоспитальном этапе: руководство для врачей*. СПб: ИнформМед, 2010.
10. Seyban B, Karaaslan Y, Caymaz O. Comparison of sublingual captopril and sublingual nifedipine in hypertensive emergencies. *Jpn J Pharmacol* 1990; 52: 189–93.
11. Angeli P, Chiesi M, Caregari L et al. Comparison of sublingual captopril and nifedipine in immediate treatment of hypertensive emergencies. *Arch Intern Med* 1991; 151: 678–82.
12. Komsuoglu S, Komsuoglu B, Ozmenoglu M et al. Oral nifedipine in the treatment of hypertensive crises in patients with hypertensive encephalopathy. *Int J Cardiol* 1992; 34: 277–82.
13. Varon J, Marik P. Clinical review: The management of hypertensive crises. *Crit Care* 2003; 7 (5): 374–84.

14. Frye C, Vance M. Hypertensive crisis and myocardial infarction following massive clonidine overdose. *Ann Pharmacother* 2000; 34 (5): 611–5.
15. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5–26.
16. Battagay E, Lip G, Bakris G. Hypertensive emergencies and urgencies: Uncontrolled severe hypertension. *Hypertension – Principles and Practice* 2005, p. 651–69.
17. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. *Вестн. аритмологии*. 1999; 11: 53–78.
18. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Под ред. Р.М.Баевского, Г.Г.Иванова, Л.В.Чирейкина и др. *Вестн. аритмологии*. 2002; 24: 65–87.
19. Сравнение эффективности и безопасности клонидина и моксонидина для оказания неотложной помощи. Под ред. В.В.Руксин, О.В.Гришина, А.В.Кузнецова и др. *Скорая мед. помощь*. 2009; 10 (4).
20. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1954.
21. Ратнер Н.А. Артериальные гипертонии. М.: Медицина, 1974.
22. Голиков А.П. Гипертонические кризы (вопросы классификации и экстренной помощи). Под ред. А.П.Голикова, А.П.Борисенко, В.К.Бабкова. *Терапевт. архив*. 1976; 10: 8–14.
23. Эрина Е.В. Актуальные проблемы патогенеза, лечения и профилактики гипертонических кризов. *Кардиология*. 1988; 8: 108–14.
24. Шхвацабая И.К. Гипертоническая болезнь. Болезни сердца и сосудов. Под ред. Е.И.Чазова. М.: Медицина, 1992; 3: 147–95.
25. Руксин В.В. Основы неотложной кардиологии. СПб.: МАПО, 1993.
26. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. СПб.: СОТИС, 1995.
27. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Sixth Report. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413–46.
28. Blumenfeld J, Laragh J. Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions. *Am J Hypertens* 2001; 14 (11 Pt 1): 1154–67.
29. Hebert C, Viadt D. Hypertensive crises. *Prim Care* 2008; 35 (3): 475–87.
30. Rodrigues M, Kumar S, De Caro M. Hypertensive crisis. *Cardiol Rev* 2010; 18 (2): 90–102.
31. Vilela-Martin J, Vaz-de-Melo R, Kuniyoshi C et al. Hypertensive crisis: clinical-epidemiological profile. *Hypertens Res* 2010; 12 (3): 32–4.

— * —

Эффективность терапии лерканидипином при артериальной гипертензии у пожилых

Н.М. Чихладзе

ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва

Резюме

В пожилом возрасте распространенность артериальной гипертензии (АГ) достигает 50% и более, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 3–4 раза выше по сравнению с больными молодого возраста, что определяет важность адекватного контроля АГ у этой категории больных.

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) третьего поколения помимо выраженного антигипертензивного действия обладают вазоселективностью, оказывают антиангинальное и органопротективное действие и эффективны при лечении АГ у пожилых.

Представитель дигидропиридиновых БКК лерканидипин отличается высокой липофильностью и вазоселективностью – наибольшей среди БКК третьего поколения. Лерканидипин способен обеспечивать постепенно развивающийся продолжительный антигипертензивный эффект, что позволяет с успехом применять его как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии для лечения АГ у пожилых. Лерканидипин метаболически нейтрален, по сравнению с другими БКК имеет лучшую переносимость, при его приеме значительно реже возникают периферические отеки. Хороший профиль переносимости лерканидипина способствует лучшей приверженности долгосрочной антигипертензивной терапии пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилые, блокатор кальциевых каналов, лерканидипин.

Efficiency of lercanidipine therapy for essential hypertension in the elderly

N.M.Chikhladze

Summary

In the elderly, the prevalence of essential hypertension (EH) amounts to as much as 50% or more and the cardiovascular risk is 3–4 times higher than that in young patients, which determines the importance of adequate EH control in this category of patients.

In addition to their marked antihypertensive activity, third-generation dihydropyridine calcium channel blockers (CCB) have vasoselective, antianginal, and organ-protective effects and are effective in treating EH in the elderly.

Lercanidipine, a representative of the dihydropyridine CCBs, shows a high lipophilicity and vasoselectivity, which are the highest among the third-generation CCBs. The drug is able to provide a gradually developing long-term antihypertensive effect, which allows its successful use as both monotherapy and part of combination therapy for EH in the elderly. Lercanidipine is metabolically neutral and better tolerable than other CCBs and less frequently causes peripheral edema. Its good tolerability profile contributes to better adherence to long-term antihypertensive therapy in elderly patients.

Key words: essential hypertension, the elderly, calcium channel blocker, lercanidipine.

Сведения об авторе

Чихладзе Новелла Михайловна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва.

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространена среди лиц пожилого возраста. Распространенность ее достигает 50% и более в возрастной группе старше 65 лет [1]. Для этой категории больных характерно развитие изолированной систолической АГ (ИСАГ), при которой уровень систолического артериального давления (САД) превышает 140 мм рт. ст., а диастолическое АД (ДАД) – менее 90 мм рт. ст. Установлено, что у больных АГ в пожилом возрасте риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 3–4 раза выше по сравнению с больными АГ молодого возраста. Увеличение жесткости крупных эластичных сосудов, развитие высокой систолической АГ, формирование высокого пульсового АД – прогностически неблагоприятные факторы риска развития церебральных и коронарных осложнений. При уровне САД > 180 мм рт. ст. риск фатального инсульта повышается в 15 раз, а риск фатальной ишемической болезни сердца – в 7 раз в сравнении с прогнозом при оптимальном уровне АД [2].

В развитии АГ у пожилых необходимо учитывать особенности ряда факторов патогенеза, которые определяют характер клинического течения АГ и требуют обоснованного подхода к лечению. У пожилых нередко снижена барорефлекторная чувствительность к изменениям уровня АД, что ведет к значительным колебаниям АД. Выраженная индивидуальная вариабельность АД усиливает риск цереброваскулярных осложнений. Этому же способствует повышение уровня АД в ранние утренние часы [3]. Клиническое течение АГ у пожилых нередко осложняется эпизодами ортостатической гипотонии: частота ее возрастает с 17% в возрасте 64–75 лет до 26% у лиц старше 85 лет. Ортостатическая гипотония у пожилых является не только фактором повышенного травматизма, но и установленным фактором цереброваскулярных осложнений и деменции [4]. Иногда у пожилых наблюдается пост-

прандиальная гипотония [3]: в 70% случаев у лиц старше 70 лет после еды резко снижается АД, могут развиваться синкопальные состояния, что обусловлено неадекватной реакцией на вазодилатирующие эффекты гастроинтестинальных пептидов и инсулина.

Особенности клинического течения АГ у пожилых требуют дифференцированного индивидуального подхода к тактике лечения.

Важная роль в лечении АГ у пожилых отводится немедикаментозным мероприятиям: ограничение потребления поваренной соли и уменьшение массы тела у этой категории больных способствует значительному снижению АД.

Необходимость медикаментозного лечения АГ на сегодняшний день обоснована результатами многочисленных рандомизированных исследований и свидетельствует о возможности антигипертензивной терапии снизить риск ССО и смертельных исходов у пожилых больных с систолодиастолической и ИСАГ [5, 6].

Согласно Российским и зарубежным рекомендациям целевой уровень АД при систолодиастолической АГ должен быть в пределах 130–139/80–89 мм рт. ст., а при ИСАГ уровень САД < 150 мм рт. ст. При этом важно учитывать, что снижение ДАД < 70 мм рт. ст. и особенно ниже 60 мм рт. ст. сопровождается ухудшением прогноза [7].

У пожилых пациентов требуется особая осторожность при назначении и титровании дозы антигипертензивных препаратов из-за большого риска развития побочных эффектов. Особое внимание обращается на возможность развития ортостатической гипотонии и важность измерения АД в положении стоя.

Значимым фактором развития АГ у пожилых является инволюция почечной ткани, уменьшение количества функционирующих нефронов [8]. С возрастом и по мере

развития АГ формируется нефроангиосклероз, снижается секреция ренина. Тенденция к задержке натрия и нагрузке объемом также способствует супрессии секреции ренина. Этими особенностями патогенеза АГ у пожилых можно объяснить большую эффективность лечения диуретиками и блокаторами кальциевых каналов (БКК) по сравнению с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторами АТ₁-ангиотензиновых рецепторов и β-адреноблокаторами. При АГ у пожилых часто повышается чувствительность к поваренной соли, и это определяет значимость низконатриевой диеты и терапии салуретиками в лечении АГ [3].

С учетом патогенетических механизмов и особенностей клинического течения АГ препаратами первого выбора для лечения ИСАГ в пожилом возрасте являются тиазидные диуретики и дигидропиридиновые БКК, что доказано результатами многочисленных крупномасштабных исследований [7, 9, 10].

В клинической практике врач нередко сталкивается с дилеммой начального выбора антигипертензивного препарата, а у пожилых пациентов, страдающих АГ, в большинстве случаев имеются другие факторы риска, поражение органов-мишеней, распространенный атеросклероз, сопутствующие заболевания, в связи с чем предпочтительны метаболически нейтральные препараты с антиатерогенным потенциалом.

Применение тиазидных диуретиков, особенно гидрохлоротиазида в дозе более 25 мг/сут в виде монотерапии, может способствовать ухудшению у пожилых пациентов показателей углеводного, липидного, пуринового обменов, индуцировать гипокалиемию.

В отличие от тиазидных диуретиков дигидропиридиновые БКК последнего поколения метаболически нейтральны и могут успешно применяться при АГ в сочетании с сахарным диабетом (СД), подагрой, при дислипидемии, т.е. при патологических состояниях, которые нередко сопутствуют АГ в пожилом возрасте. Помимо выраженного антигипертензивного, они оказывают антиангинальное и органопротективное действие, обладают вазоселективностью, не влияют на проводящую систему сердца и практически не вызывают снижения сократительной функции миокарда.

Особый интерес представляют дигидропиридиновые БКК третьего поколения, к числу которых принадлежит лерканидипин. Этот препарат обладает высокой липофильностью, более выраженной, чем у амлодипина. Лерканидипин медленно проникает в липидный слой клеточных

мембран, где накапливается в высоких концентрациях, взаимодействуя с кальциевыми каналами L-типа, чем объясняется постепенное начало его антигипертензивного действия. Содержание его в клеточных мембранах в 10–15 раз выше, чем у амлодипина. Период полужизни лерканидипина короче, чем у других БКК третьего поколения (8–10 ч), тем не менее длительность его антигипертензивного действия превышает 24 ч, что объясняется постепенным вымыванием препарата из депо в мембранах гладкомышечных клеток сосудов [11].

Лерканидипин обладает высокой вазоселективностью – наибольшей среди БКК третьего поколения. Кроме того, он обладает значительно меньшим отрицательным инотропным действием по сравнению с другими БКК, включая амлодипин, лацидипин, фелодипин, нитрендипин [11, 12].

Снижение АД при приеме лерканидипина происходит за счет периферической вазодилатации и уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления, при этом частота сердечных сокращений (ЧСС) и ударный объем практически не изменяются.

Для лерканидипина характерно постепенное проявление антигипертензивного действия. Максимальный эффект наблюдается через 2 нед лечения, поэтому начальную дозу препарата (10 мг 1 раз в сутки) не следует удваивать ранее чем через 2 нед после начала лечения. Антигипертензивная эффективность лерканидипина продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях при лечении более 20 тыс. больных. Преимущественно в исследованиях включали пациентов с мягкой и умеренной АГ в возрасте 18–75 лет (средний возраст 48–63 года). Суммируя результаты этих исследований, можно заключить, что САД и ДАД через 3–6 мес от начала терапии лерканидипином снижается в среднем на 19–26 мм рт. ст. и 13–15 мм рт. ст. соответственно [13]. При сопоставлении эффектов лерканидипина и других БКК показано, что лерканидипин в дозе 10–20 мг/сут проявил такую же антигипертензивную эффективность у больных с мягкой и умеренной АГ в течение 2–16 нед лечения, как нифедипин замедленного высвобождения (SR) в дозе 20–40 мг 2 раза в день [14], нифедипин GITS в дозе 30–60 мг 1 раз в день [15], амлодипин в дозе 10 мг/сут [16], фелодипин в дозе 10–20 мг/сут [15] и верапамил SR в дозе 240 мг/сут [17].

Особого внимания заслуживают исследования антигипертензивной эффективности лерканидипина у категории больных высокого риска ССО. В эти исследования были включены больные, у которых поми-

мо АГ были выявлены СД, ожирение, дислипидемия, коронарный атеросклероз, сердечная и почечная недостаточность [18–20]. Применение лерканидипина у этой категории больных АГ обеспечивало адекватный контроль АД, не оказывая негативного влияния на углеводный обмен [21].

Эффективность применения лерканидипина у больных с хронической почечной недостаточностью и АГ продемонстрирована в испанском исследовании ZAFRA [20]. В исследовании были включены больные с диабетической и недиабетической нефропатией, средний возраст 63,9±11 лет. Присоединение лерканидипина к терапии ингибиторами АПФ или блокаторами АТ₁-ангиотензиновых рецепторов способствовало достижению целевого уровня АД (ниже 130/85 мм рт. ст.) у 58,1%, у 89,2% – значительному улучшению течения АГ. Кроме того, отмечено улучшение функции почек – повышение клиренса креатинина. Полученные результаты свидетельствуют об антигипертензивной эффективности лерканидипина и безопасности его применения у больных АГ с хронической почечной недостаточностью. Нефропротективная способность лерканидипина требует дальнейших более детальных исследований.

Проведенные клинические исследования свидетельствуют о том, что антигипертензивная эффективность лерканидипина сопоставима с другими БКК последнего поколения, вместе с тем этот препарат обладает рядом отличительных свойств, что позволяет отдать ему предпочтение при лечении АГ у пожилых. Высокая вазоселективность, минимальное кардиодепрессорное действие, возможность применения при умеренном снижении функции почек обеспечивают эффективность и высокий профиль безопасности лерканидипина у больных АГ пожилого возраста, у которых часто имеется систолическая дисфункция левого желудочка, дисфункция почек.

Эффективность применения лерканидипина в пожилом возрасте основана в ряде клинических исследований: при анализе антигипертензивной эффективности лерканидипина в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 144 пожилых больных АГ в возрасте 60–85 лет в группе получавших лерканидипин в дозе 10 мг в день через 4 нед терапии отмечено снижение САД и ДАД достоверно больше, чем в группе плацебо: 15 против 7 мм рт. ст. и 10 против 6 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$ [22]. В открытом контролируемом исследовании у 756 больных лерканидипин в дозе 10–20 мг в день на протяжении 8 нед лечения приво-

дил к снижению АД, в равной мере выраженному у пациентов как старше, так и моложе 65 лет [23]. В нескольких исследованиях анализ терапии лерканидипином у лиц в возрасте 60 лет свидетельствовал о достоверном снижении пульсового и САД [24, 25]. В сравнительных исследованиях эффективности лерканидипина у пожилых продемонстрировано, что лерканидипин (5–10 мг или 10–20 мг в день) так же эффективен, как лацидипин (2–4 мг в день), амлодипин (5–10 мг в день) или нифедипин ГИТС (30–60 мг в день) [26, 27].

Важно отметить, что на фоне приема лерканидипина не наблюдались ортостатические колебания АД [26], что особенно значимо для пожилых больных с ортостатической гипотонией.

Представлены результаты исследования эффективности лерканидипина не только в виде монотерапии, но и в составе комбинированной терапии с эналаприлом у больных АГ в возрасте 60–85 лет с САД 160–179 мм рт. ст. и ДАД < 110 мм рт.ст. Эффект лечения оценивался как по показателям офисного АД, так и по данным суточного мониторинга АД (СМАД) [28]. Полученные результаты свидетельствуют об усилении антигипертензивной эффективности лерканидипина в комбинированной терапии с ингибитором АПФ. По данным офисного измерения снижение САД на фоне комбинированной терапии достигало 16,9 мм рт. ст., тогда как на фоне монотерапии лерканидипином – 5 мм рт. ст., эналаприлом – 5,9 мм рт.ст. Целевой уровень АГ (менее 149/90 мм рт. ст.) был достигнут у 18% больных, получавших лерканидипин, 19%, получавших эналаприл, и у 45%, получавших комбинированную терапию лерканидипином и эналаприлом.

Антигипертензивная эффективность некоторых препаратов не всегда сочетается с хорошим профилем переносимости, что особенно актуально при лечении пожилых пациентов, страдающих АГ. Поэтому сведения о переносимости антигипертензивных препаратов чрезвычайно важны.

В клинических испытаниях лерканидипин продемонстрировал хорошую переносимость. Наиболее частые нежелательные побочные эффекты были обусловлены вазодилатацией.

В двух крупных исследованиях, включающих 9059 [18] и 7046 [29] пациентов с мягкой и умеренной АГ, побочные эффекты на фоне терапии лерканидипином в дозе 10–20 мг в день наблюдали в 1,6 и 6,5% случаев. Среди нежелательных эффектов наиболее частыми были головные боли, приливы, отеки лодыжек.

При обобщенном анализе данных 20 клинических исследований, в ко-

торые были включены почти 1800 пациентов с АГ, установлено, что нежелательные побочные эффекты имели 11,8% принимавших 10 или 20 мг лерканидипина 1 раз в сутки (n=1317) по сравнению с 7% получавших плацебо (n=227). Доля пациентов, прекративших терапию из-за плохой переносимости, в обеих группах была сопоставимой (5 и 3%).

Имеющиеся данные свидетельствуют и о хорошей переносимости лерканидипина у пожилых пациентов. Частота побочных эффектов у этой категории больных АГ была одинакова на фоне приема 10 и 20 мг лерканидипина в сутки: 7,1–11,2% против 8,3–11,1% [15, 30, 31].

Часто в исследованиях сравниваются эффективность и переносимость представителей разных классов лекарственных препаратов, однако неодинаковая степень переносимости может обнаруживаться и у препаратов, принадлежащих к одно-

му и тому же классу. В этой связи интерес представляет исследование COHORT, целью которого являлась оценка переносимости лерканидипина в сравнении с другими БКК (амлодипином и лацидипином) при длительном лечении пожилых пациентов [26].

У пациентов, получавших амлодипин, значительно чаще развивались периферические отеки (19%) по сравнению с группой лерканидипина (9,3%), и они прекращали лечение более часто из-за появления отеков в группе амлодипина (8,5%) по сравнению с группой лерканидипина (2,1%). В большинстве случаев отеки наблюдались в первые 6 мес, но различия между препаратами по частоте возникновения отеков стали очевидны уже в начале лечения.

Отечность, вызываемая многими дигидропиридиновыми БКК, не связана с задержкой натрия или нару-

шением инотропной функции сердца, при этом точный механизм возникновения отеков до конца не ясен. Предполагают, что лерканидипин по сравнению с другими дигидропиридиновыми БКК в меньшей степени индуцирует симпатическую активацию и тем самым менее выражено влияет на артериолярную вазодилатацию, интракапиллярное гидростатическое давление и, как следствие, реже возникают периферические отеки [32].

О лучшей переносимости лерканидипина по сравнению с некоторыми БКК свидетельствуют и результаты другого исследования, в котором у пациентов наблюдались нежелательные побочные реакции на фоне приема дигидропиридиновых БКК (амлодипина, нифедипина GITS, фелодипина и нитрендипина). После перевода этих пациентов на терапию лерканидипином в дозе 10 или 20 мг/сут через 1 мес значимо снизилась частота развития отеков голени, головной боли, приливов [33].

Низкая частота побочных эффектов на фоне применения лерканидипина повышает приверженность лечению и способствует более эффективному контролю АД. Более высокая приверженность терапии лерканидипином (59,3%) по сравнению с другими дигидропиридиновыми БКК (46,6%) продемонстрированы в исследовании M. Veronesi [34].

Эффективность и хорошая переносимость лерканидипина у пожилых больных может быть продемонстрирована при следующем клиническом наблюдении.

Больная С. 72 лет при обращении предъявляла жалобы на головную боль в вечерние и утренние часы, головокружение при переходе из положения сидя в положение стоя, слабость, возникающую после еды, чаще после обеда, отеки голеней, сухой кашель. Длительность анамнеза АД – 10 лет. С 65 лет диагностирован СД типа 2, по поводу чего получала соответствующую терапию. В амбулаторных условиях в связи с повышением АД до 160–170/75–80 мм рт. ст., склонностью к тахикардии – ЧСС 80 уд/мин – был назначен атенолол 50 мг 1 раз в день, на фоне чего было зафиксировано ухудшение профиля глюкозы, и препарат был отменен. В дальнейшем назначался амлодипин в дозе 5 мг 2 раза в день в сочетании с эналаприлом 5 мг утром. СМАД не проводилось. При самоконтроле АД в утренние часы определялись показатели 135–140/70 мм рт. ст., однако отмечались колебания АД на протяжении дня, которые больная фиксировала при единичных измерениях. Стала отмечать появление отеков лодыжек, кроме того, начал беспокоить сухой кашель.

При осмотре и измерении АД – 170/80 мм рт. ст. в положении сидя, 140/70 в положении стоя. Индекс массы тела – 32 кг/м², окружность талии – 87 см. В легких хрипы не выслушиваются. Над каротидными артериями выслушивается систолический шум с обеих сторон. Определяются отеки голеней на обеих ногах.

По данным лабораторных и инструментальных методов исследования в общем анализе крови и мочи патологии не выявлено. В биохимическом анализе крови креатинин – 110 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (по формуле MDRD) – 45,1 мл/мин/1,73 м², глюкоза – 5,5 ммоль/л, холестерин 5,6 ммоль/л, остальные показатели – в пределах нормальных значений. Микроальбуминурия (МАУ) – 45 мг/сут. По данным электрокардиографии-12 – синусовый ритм, ЧСС – 78 уд/мин. Эхокардиография: межжелудочковая перегородка – 1,1 см (норма 0,7–1,1 см), задняя стенка левого желудочка – 1,1 см (норма 0,7–1,1 см). Глобальная сократимость миокарда левого желудочка – удовлетворительная. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий: стенозы 55–60% в устьях левой и правой внутренних сонных артерий за счет гетерогенных атеросклеротических бляшек с кальцинозом. По данным СМАД: среднесуточное АД 138/70 мм рт. ст., среднедневное АД 143/72 мм рт. ст., средненочное АД 130/70 мм рт. ст. Максимальное значение САД – 170 мм

рт. ст. в вечерние и ранние утренние часы. Выявлен эпизод снижения АД до 98/62 мм рт. ст. после приема пищи (после обеда).

По данным проведенного обследования диагностированы ИСАГ, развитие диабетической нефропатии, хронической болезни почек 3-й степени.

В связи с отсутствием адекватного контроля АД, появления побочных эффектов на фоне предыдущей антигипертензивной терапии (отеки лодыжек, возникшие при назначении амлодипина, сухой кашель, индуцированный эналаприлом, ухудшение профиля глюкозы на фоне применения атенолола) больной был назначен лерканидипин (Леркамен® 20, Берлин-Хеми/А.Менарини) в дозе 20 мг утром. Больная продолжала получать гипогликемическую терапию, был рекомендован прием статинов.

Через 4 нед лечения лерканидипином самочувствие больной улучшилось, исчезли отеки лодыжек, прекратился сухой кашель, уровень АД, по данным ручного измерения, стабилизировался на уровне 135–140/70 мм рт. ст., ЧСС снизилась до 72 уд/мин. По данным СМАД показатели в пределах нормальных величин, уменьшилась вариабельность САД, не зафиксированы эпизоды постпрандиальной гипотонии. При биохимическом исследовании крови уровень холестерина снизился до 5,2 ммоль/л, креатинина – до 106 мкмоль/л, глюкозы – до 5,6 ммоль/л, МАУ – до 26 мг/сут. На протяжении последующих 12 мес наблюдения сохранялся достигнутый гипотензивный эффект, побочные эффекты не определялись.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует антигипертензивную эффективность, метаболическую нейтральность и хорошую переносимость лерканидипина у пожилой пациентки с ИСАГ, сопутствующим ожирением и СД типа 2. Плавное начало и длительный период его действия способствовали нормализации суточного профиля АД, нивелированию эпизодов постпрандиальной и ортостатической гипотонии и нормализации ЧСС. Следует также отметить, что у пациентки были диагностированы диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек 3-й степени, и за время наблюдения определялась тенденция к улучшению функционального состояния почек (некоторое уменьшение сывороточного креатинина, уменьшение МАУ), что может быть связано не только с эффективными контролем АД, но и с нефропротективными свойствами лерканидипина.

Представленные результаты исследований позволяют считать, что лерканидипин так же эффективно контролирует уровень АД, как и другие представители БКК третьего поколения. Вместе с тем этот препарат отличает хорошая переносимость и редкость развития побочных эффектов, что повышает приверженность лечению и обосновывает эффективность применения его при АД у пожилых.

Литература

1. Basile J. Hypertension in the elderly: a review of the importance of systolic blood pressure elevation. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4 (2): 108–12, 119.
2. Neaton JD, Kuller L, Stamler J et al. Impact of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular mortality. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press 1995; 1: 127–44.
3. Pinto E. Blood pressure and ageing. *Postgrad Med J* 2007; 83 (976): 109–14.
4. Pedelty L, Gorelick PB. Management of hypertension and cerebrovascular disease in the elderly. *Am J Med* 2008; 121 (Suppl. 8): 23–31.
5. Beckett N, Peters R, Fletcher A et al. The HYVET Study group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
6. Lithell H, Hanson L, Skoog I et al. SCOPE study group. The study on cognition and prognosis in elderly (SCOPE). Principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5–26.

8. Kaplan N. *Systolic hypertension: risk management*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons 2004.
9. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265 (24): 3255–64.
10. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350 (9080): 757–64.
11. Guarneri L, Angelico P, Ibba M et al. Pharmacological in vitro studies of the new 1,4-dihydropyridine calcium antagonist lercanidipine. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 15–24.
12. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A et al. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 709–14.
13. Borgbi C. Lercanidipine in hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2005; 1 (3): 173–82.
14. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): 31–5.
15. Romito R, Pansini MI, Perticone F et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) study. *J Clin Hypertens* 2003; 5 (4): 249–53.
16. Pedrinelli R, Dell’Omo G, Nuti M et al. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 1969–73.
17. Cavallini A, Terzi G. Effects of antihypertensive therapy with lercanidipine and verapamil on cardiac electrical activity in patients with hypertension: a randomized, double-blind pilot study. *Curr Ther Res* 2000; 61 (7): 477–87.
18. Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. *Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad*. *Blood Press* 2002; 11: 95–100.
19. Marx A, Lichtenthal A, Milbredt C et al. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases. *J Hypertens* 2004; 22 (Suppl. 2): 236.
20. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: The ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27: 73–80.
21. Sarafidis P, Lasaridis A, Hatzistavri L et al. The effect of telmisartan and lercanidipine on blood pressure and insulin resistance in hypertensive patients. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet Int* 2004; 18: 60–6.
22. Ninici MA, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in elderly patients with mild to moderate hypertension in a placebo-controlled, double-blind study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: S40–4.
23. Poncelet P, Ribstein J, Goullard L et al. Efficacy and acceptability of lercanidipine are not age dependent in patients with essential hypertension: the AGATE study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004; 53: 123–30.
24. Martell N, Lopez-Eady MD, Castro P et al. Modifications of the pulse pressure in elderly hypertensives treated with lercanidipine. *J Hypertens* 2004; 22 (Suppl. 2): 121.
25. Roma J, Sobrino J, Soler-Amigo J et al. Treatment with lercanidipine during six months in hypertensive elderly patients (more than sixty years). *J Hypertens* 2004; 20 (Suppl. 4): 391.
26. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC et al. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15: 932–40.
27. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 37: 203–12.
28. Puig JG, Calvo C, Luurila O et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *Journal of Human Hypertension* 2007; 21: 917–24.
29. Schwinger RHG, Schmidt-Mertens A. The new lipophilic calcium channel blocker lercanidipine combines high antihypertensive efficacy with low side effects. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127 (Suppl. 1): S13.
30. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison to and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in a double blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S26–30.
31. Barbagallo M, Barbagallo Sangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12 (5): 375–9.
32. Fogiri R, Malamani G, Zoppi A et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-Blind, randomized, parallel-group study. *Curr Ther Res* 2000; 61: 850–62.
33. Borgbi C, Prandin MG, Dormi A et al. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. *Blood Press* 2003; 12 (Suppl. 1): 1–8.
34. Veronesi M, Cicero AF, Prandin MG et al. A prospective evaluation of persistence on antihypertensive treatment with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 999–1005.

* ———

Использование фиксированных комбинаций антигипертензивных средств – панацея в снижении сердечно-сосудистых осложнений?

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

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова

Резюме

В статье обсуждаются вопросы приверженности больных антигипертензивной терапии, факторы, влияющие на приверженность лечению. Рассмотрены проблемы, обусловленные схемой медикаментозной антигипертензивной терапии, и пути их решения. Подчеркивается важность высокой приверженности лечению для достижения контроля артериального давления и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимость более широкого применения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность лечению, комбинированная терапия, фиксированные комбинации, бисопролол, гидрохлоротиазид.

Is the use of fixed-dose antihypertensive combinations a panacea for reduction of cardiovascular events?

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

Summary

The paper discusses compliance with antihypertensive therapy among patients and the factors influence their therapy adherence. It considers the problems resulting from an antihypertensive treatment regimen and ways for their solution.

The authors emphasize the importance of high therapeutic compliance to achieve blood pressure control and to reduce a cardiovascular risk and the need for wider use of fixed-dose antihypertensive combinations.

Key words: arterial hypertension, therapy adherence, combination therapy, fixed-dose combinations, bisoprolol, hydrochlorothiazide.

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней МГМСУ.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Гусева Татьяна Федоровна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии и профболезней МГМСУ

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней МГМСУ

Комплаентность (от англ. patient compliance), приверженность лечению – степень соответствия между поведением пациента и рекомендациями, полученными от врача [1]. В клинической практике под комплаентностью в лечении артериальной гипертензии (АГ) понимают корректный прием антигипертензивных препаратов – АГП (не менее 80% и не более 120% от предписанного врачом). Прием некорректной дозы рекомендованных препаратов или их прием в другое время, пропуски в приеме и/или отказ от лечения представляют собой разные формы нарушения приверженности. Как правило, наиболее частым вариантом недостаточной комплаентности являются прием недостаточных доз лекарств, смещение приема очередной дозы и пропуски в течение 1–2 дней [1].

Влияние приверженности больных антигипертензивной терапией (АГТ) на успех лечения абсолютно очевидно. Так, у приверженных пациентов частота достижения целевых уровней артериального давления (АД) (менее 140/90 мм рт. ст.) превышает 70%, тогда как у неприверженных – лишь 10% (рис. 1) [2]. Чем ниже комплаентность, тем выше частота госпитализации и смертности (особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями) [3]. Было подсчитано, что для снижения риска госпитализации по поводу инфаркта миокарда и инсульта на 12% в группе высокого риска и на 15% в группе умеренного риска сердечно-сосудистых заболеваний должен быть достигнут уровень комплаентности 80–90% (табл. 1) [3].

На основе базы данных, включающей показатели 77 193 пациентов с впервые назначенной АГТ, было выявлено, что у неприверженных пациентов достоверно больше риск развития инфаркта миокарда, и особенно – инсульта (рис. 2) [4]. Масштаб проблемы огромен: не менее 1/2 назначенных лекарственных препаратов при хронических заболеваниях пациентами реально не принимаются [5]. У этой проблемы есть и экономическая составляющая. Так, в одном из исследований оценивали стоимость лечения АГ в течение 1 года после начала АГТ. В исследование были включены 6419 пациентов старше

40 лет. При этом 5504 (86%) больных прекратили прием препаратов в оцениваемый период, что сопровождалось увеличением стоимости их лечения за счет госпитализаций и осложнений на 873 дол. США в год по сравнению с теми 915 больными, которые следовали полученным рекомендациям [6].

Каковы же причины плохой приверженности больных лечению? Условно их можно разделить на 4 группы:

- связанные с пациентом, в том числе демографические;
- связанные с врачом и взаимодействием врач–пациент;
- связанные с заблуждением;
- связанные с характером самой терапии (табл. 2) [7].

Так, например, больные пожилого возраста, как правило, лучше соблюдают рекомендации по лечению [8]. В целом приверженность лечению снижается с течением времени, особенно при хронических заболеваниях, которым и является АГ [1]. Кроме того, как хорошо известно, большинство больных АГ не имеют клинической симптоматики, поэтому лишь 40–50% из них действительно начинают чувствовать себя лучше на фоне проводимого лечения [9]. Безусловно, это значительно ухудшает приверженность АГТ. В данной статье мы более подробно остановимся на 4-й группе причин – связанных с назначенной медикаментозной АГТ.

Приоритетным направлением медикаментозной терапии АГ в настоящее время является комбинированная АГТ [10]. Ее преимущества неоспоримы, ведь повышение АД является следствием взаимодействия множества факторов, специфическую причину удается идентифицировать редко. Многофакторный патогенез АГ и сложное взаимодействие факторов, регулирующих уровень АД, являются причиной того, что часто не удается нормализовать АД, избирательно воздействуя на один механизм. Более того, лекарственное воздействие на любой компонент регуляции АД приводит к компенсаторному ответу и активации контррегуляторных механизмов, которые уменьшают выраженность снижения АД, даже если воздействие было направлено на доминирующий патофизиологический механизм. Как следствие, ограниченная способность снижать

Таблица 1. Взаимосвязь между уровнем комплаентности, смертностью и госпитализацией

| Уровень комплаентности, % | Смертность (ОР; 95% ДИ) | Госпитализация (ОР; 95% ДИ) |
|---------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| <50 | 2,16 | 2,02 |
| | (1,46–2,80) | (1,46–2,80) |
| 50<60 | 2,07 | 1,56 |
| | (1,42–3,02) | (1,23–1,99) |
| 60<70 | 2,09 | 1,62 |
| | (1,56–2,81) | (1,35–1,94) |
| 70<80 | 1,58 | 1,44 |
| | (1,22–2,05) | (1,24–1,67) |
| 80<90 | 1,57 | 1,45 |
| | (1,25–1,98) | (1,27–1,65) |
| 90<100 | 1,34 | 1,38 |
| | (1,07–1,68) | (1,23–1,56) |

Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Потенциальные факторы риска плохой приверженности лечению

| Демографические причины | Связанные с препаратом и схемой лечения | Связанные с заболеванием | Связанные с пациентом | Связанные с взаимодействием пациент–врач |
|--|---|--|---|---|
| Возраст Пол Уровень образования (?) Социально-экономический статус (?) Социальная занятость Этническая принадлежность | Количество препаратов Кратность приема Размер и вкус таблетки Упаковка Длительность терапии Стоимость лечения Сложность схемы Побочные эффекты | Длительность заболевания Отсутствие или наличие симптомов Стабильность клинических симптомов | Понимание болезни и ее последствий Принятие угрозы здоровью Понимание выгоды лечения, в том числе экономической Мотивация больного и семьи Участие больного в решении | Обстоятельства при визите Доступность помощи Качество и эффективность диалога Время визитов Отношение врача к больному и его болезни Адекватность предоставляемой больному информации Кратность визитов |

АД наблюдается для всех классов АГП. По этой причине преимущества в эффективности лечения АГ комбинированной терапии над монотерапией неоспоримы. Комбинирование препаратов разных классов примерно в 5 раз более эффективно в отношении снижения АД, чем удвоение дозы одного препарата [11]. В исследовании Strategies in Treatment of Hypertension study (STRATHE) [12] лечебный подход, основанный на начале АГТ и низкодозовой комбинации, сравнивался с подходом, основанным на монотерапии. Через 9 мес частота достижения целевого АД (менее 140/90 мм рт. ст.) была достоверно выше в группе больных, начавших лечение с низкодозовой комбинации (62%), по сравнению с теми, для которых использовалась последовательная стратегия монотерапии (49%) [11].

В рекомендациях по лечению АГ отмечено, что большинство больных АГ для достижения целевого АД, т.е. для эффективного лечения, нуждаются в комбинированной АГТ [10].

Однако назначение комбинированной АГТ, т.е. двух, а иногда и более антигипертензивных средств, неизбежно будет вызывать еще большее снижение приверженности больных лечению. Существует обратная зависимость между количеством принимаемых препаратов и комплаентностью (рис. 3) [13], а ведь очень многие пациенты помимо АГП должны постоянно принимать и другие лекарственные средства, необходимые для лечения как сердечно-сосудистых заболеваний, так и сопутствующих болезней других органов и систем. Резкое снижение приверженности при увеличении количества принимаемых таблеток связано с тремя основными причинами: 1) сложностью режима приема и, соответственно, большей вероятностью отклонений; 2) субъективным неприятием больного, включая страх большого количества препаратов и, как следствие – не-

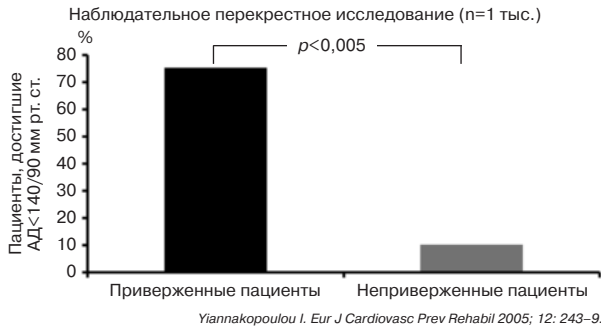
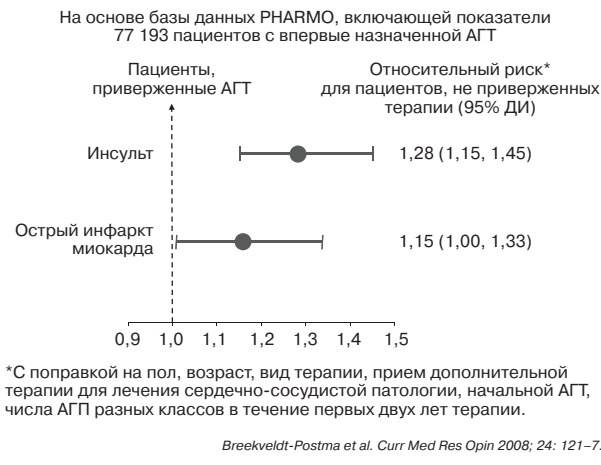
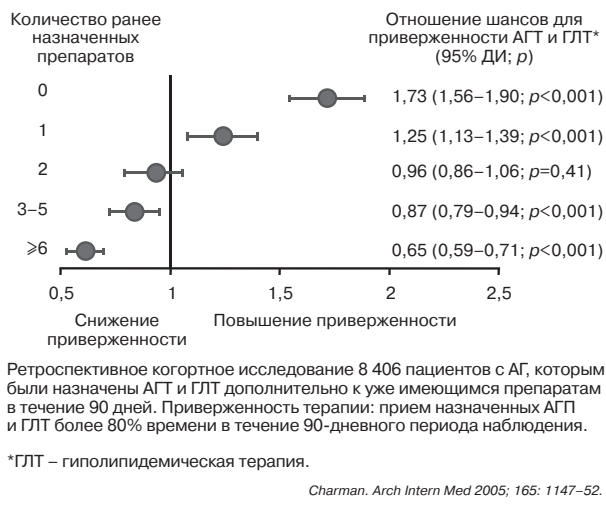
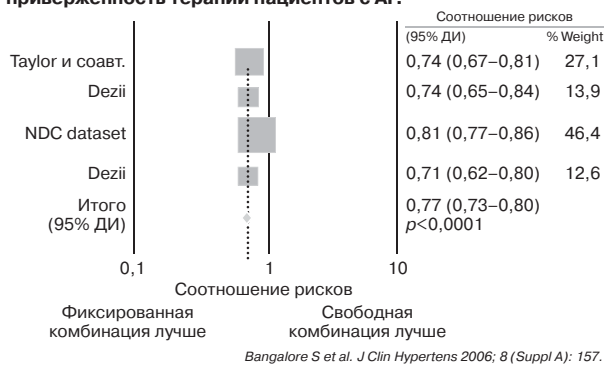
корректный их прием; 3) более высокой стоимостью лечения [14].

Назначение фиксированных комбинаций АГП (в одной таблетке содержится два лекарственных средства) позволяет избежать увеличения количества принимаемых таблеток и значительно упростить режим дозирования. Метаанализ 9 исследований, в которых сравнивалось назначение комбинаций в фиксированной форме или в виде отдельных компонентов, показал, что использование подхода «два препарата в одной таблетке» позволяет улучшить приверженность на 24% (рис. 4) [15]. Следует подчеркнуть, что упрощение режима лечения является единственной стратегией, реально способной улучшить приверженность пациентов лечению.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (4-й пересмотр, 2010 г.) говорится, что для комбинированной терапии АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов [10]. Однако предпочтение должно отдаваться фиксированным комбинациям АГП, содержащим два препарата в одной таблетке [10]. Подчеркивается, что отказаться от назначения фиксированной комбинации АГП можно только при абсолютной невозможности ее использования, так как фиксированная комбинация:

- всегда будет рациональной;
- является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД;
- обеспечивает лучшее органопротективное действие и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений;
- позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что существенно повышает приверженность пациентов лечению [10].

Назначение фиксированной комбинации двух АГП может быть первым шагом в лечении пациентов с высоким

Рис. 1. Приверженность терапии приводит к достижению контроля АД у большинства пациентов.**Рис. 2. Отсутствие приверженности АГТ приводит к увеличению риска развития инфаркта миокарда и инсульта.****Рис. 3. Увеличение количества препаратов приводит к снижению приверженности терапии.****Рис. 4. Назначение фиксированных комбинаций увеличивает приверженность терапии пациентов с АГ.**

сердечно-сосудистым риском (с любой степенью АГ) или следовать сразу за монотерапией. Фиксированные комбинации АГП могут быть использованы как стартовая терапия у пациентов с потенциальной потребностью в многокомпонентном лекарственном режиме (все пациенты высокого и очень высокого риска). Удобство применения, а следовательно, и более высокая приверженность лечению, является наиболее важным преимуществом фиксированных комбинаций двух препаратов: прием одной таблетки, содержащей два препарата, более удобен для пациентов. Кроме того, фиксированные комбинации являются заведомо рациональными и эффективными, что позволяет достигать контроля АД в более короткие сроки [15–17].

Несколько исследований подтвердили, что использование фиксированных комбинаций на старте лечения позволяет быстрее достичь контроля АД. Так, в канадском исследовании Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension study (STITCH) сравнивалась эффективность алгоритмов начала лечения с фиксированными комбинациями или с монотерапией в условиях 45 «реальных практик» семейных врачей. Частота достижения целевого АД через 6 мес составила 65% при начале лечения с фиксированных комбинаций против 53% среди пациентов, которым лечение было начато с монотерапии с последующим переходом на комбинированный режим. При этом начало лечения с фиксированной комбинации не сопровождалось увеличением количества нежелательных явлений по сравнению с традиционным подходом, считавшимся теоретически более безопасным [16].

Важную взаимосвязь между сроками достижения контроля АД и клиническими исходами (частотой осложнений) выявил ряд недавно завершившихся исследований. Так, например, в исследовании Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) было продемонстрировано, что у пациентов, которые достигли целевого АД уже через 6 мес после начала лечения, частота исходов была значительно ниже на протяжении 5 лет наблюдения независимо от выбранного АГП (валсартана или амлодипина) [18]. Эти данные предполагают целесообразность адаптации терапевтических подходов с целью сокращения сроков достижения контроля АД до нескольких месяцев и повышают необходимость использования фиксированных комбинаций АГП уже на старте лечения больных АГ.

Современные фиксированные препараты представлены комбинациями компонентов в разных дозировках, что позволяет титровать дозы как одной, так и обеих составляющих. Например, фиксированная комбинация биспролола и гидрохлоротиазида – ГХТ (Лодоз) доступна не только в виде низкодозовой комбинации 2,5 мг биспролола/6,25 мг ГХТ, но и с содержанием 5 и 10 мг биспролола при той же дозе ГХТ.

В нашей стране проведено исследование по изучению эффективности и безопасности лечения фиксированной комбинацией биспролола с ГХТ (Лодоз, «Никомед») у пациентов с АГ в условиях реальной клинической практики – ЛОТОС (ЛОдоз – эффективносТЬ фиксированной КОмбинации для Стартовой терапии артериальной гипертонии) [19]. Именно в этом исследовании в условиях реальной российской практики подтверждена высокая эффективность данной фиксированной комбинации, в том числе и в качестве стартовой терапии. Целью исследования было изучение антигипертензивной эффективности и безопасности терапии Лодозом (фиксированная комбинация биспролола с ГХТ 2,5/6,25 мг, 5/6,25 мг и 10/6,25 мг) у больных АГ 1–2-й степени тяжести в разных возрастных группах.

Через 3–7 сут после отмены предшествующей АГТ пациентам начинали лечение Лодозом в дозе 2,5/6,25 мг/сут однократно утром [19]. Если пациент на момент включения не принимал регулярно АГП, то ему сразу начинали лечение Лодозом в дозе 2,5/6,25 мг/сут.

Через 2 нед при недостижении целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) пациентов переводили на прием Лодоза в дозе 5/6,25 мг еще на 2 нед. Если к 4-й неделе лечения пациент не достигал целевого АД, то к Лодозу в дозе 5/6,25 мг/сут добавляли бисопролол (Конкор, «Никомед») 5 мг однократно утром, который принимался вместе с Лодозом, что соответствует Лодозу 10/6,25 мг/сут. Лечение продолжали еще 4 нед до полного завершения исследования. Продолжительность наблюдения составила 8–10 нед для каждого больного [19].

Лечение Лодозом было назначено 343 пациентам (38% – мужчины, 62% – женщины). Средний возраст пациентов составил 53 ± 11 лет (25–83 года), длительность АГ – 8 ± 6 лет. Исходно АД составляло $152,7 \pm 10,8/92,5 \pm 8,4$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – $76,8 \pm 8,0$ уд/мин. АГ 1-й степени (140–159/90–99 мм рт. ст.) была у 56%, 2-й степени (160–179/100–109 мм рт. ст.) – у 44% больных. На момент исследования курили 17,7% пациентов, курили ранее – 11,4% больных. Ранее принимали АГП 76% пациентов [19].

Уже через 2 нед отмечено достоверное снижение АД с $152,7 \pm 10,8/92,5 \pm 8,4$ до $139,2 \pm 12,4/85,0 \pm 9,0$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и ЧСС с $76,8 \pm 8,0$ до $69,3 \pm 6,8$ уд/мин ($p < 0,0001$) [20]. При этом 59% пациентов достигли целевого уровня АД уже через 2 нед и на минимальной дозе Лодоза (2,5 мг бисопролола/6,25 мг ГХТ). Пациенты, не достигшие целевого АД (41%), были переведены на дозу Лодоза 5/6,25 мг/сут. В результате к 4-й неделе лечения клиническое АД достоверно снизилось ($p < 0,0001$) и составило $130,9 \pm 10,9/80,1 \pm 7,5$ мм рт. ст., ЧСС – $66,8 \pm 6,9$ уд/мин. Во время этого визита у 10% пациентов к терапии Лодозом 5/6,25 мг/сут был добавлен бисопролол 5 мг, а у 7% пациентов начата комбинированная трехкомпонентная терапия. Через 8 нед лечения (завершение исследования) в целом по группе произошло снижение АД до $126,6 \pm 8,7/77,7 \pm 7,2$ мм рт. ст. (Δ АД $-26,1 \pm 11,3/-14,8 \pm 9,1$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$) и ЧСС до $64,7 \pm 5,4$ уд/мин (Δ ЧСС $-12,2 \pm 7,5$ уд/мин; $p < 0,0001$) [19]. При этом лечение Лодозом 2,5/6,25 мг/сут получали 38,9%, Лодозом 5/6,25 мг/сут – 43,7%, Лодозом 10/6,26 мг/сут – 10,2% пациентов, трехкомпонентную АГТ (Лодоз + другой АГП) получали 7,2% пациентов. Целевого уровня АД достигли 90,7% пациентов. В итоге врачи оценили эффективность/безопасность лечения как «очень хорошую» и «хорошую» в 94,9/97,9% случаев, а пациенты – в 94,0/97,6% случаев соответственно. Практически все врачи и пациенты (98,8 и 99,1% соответственно) отметили удобство подбора дозы препарата [19].

В других клинических исследованиях также установлено, что эта комбинация отвечает всем требованиям, предъявляемым к современным АГП: для нее доказана высокая эффективность независимо от возраста, пола, расы и привычки курения (целевого уровня АД достигают до 84% больных) [20, 21]. Данные суточного мониторинга подтверждают 24-часовой эффект этой комбинации [21]. А ведь хорошо известно, что прием препаратов 1 раз в сутки сопровождается лучшей приверженностью, чем двукратный прием, и тем более многократный. Так, в одном из исследований, в котором использовали электронный мониторинг комплаентности, было показано, что хорошая приверженность лечению при однократном приеме в сутки может быть достигнута у 49% больных, тогда как при двукратном приеме соблюдение режима дозирования успешно выполняли лишь 5% больных. В другом исследовании установлено, что доля больных, реально принимающих препарат, назначенный 2 раза в сутки в течение 4 нед, составляет 45%, при аналогичном показателе 70% – при однократном приеме.

Считается, что переносимость лечения – ведущая причина «удержания» или отказа от проводимой терапии [1, 7]. Хорошей переносимостью и, соответственно, способностью улучшать комплаентность в лечении обладают фиксированные лекарственные комбинации [8].



Таблица 3. Лекарственная терапия АГ и приверженность лечению

| Проблема | Путь решения |
|---|--|
| Побочные эффекты терапии | Использование препаратов, обладающих минимальным для данного класса количеством побочных эффектов (по возможности без ущерба для эффективности меньших доз препаратов), использование фиксированных комбинаций |
| Сложность схем дозирования | Использование препаратов, требующих приема 1 раз в сутки, использование фиксированных комбинаций |
| Синдром «рикошета» вследствие пропусков в лечении | Использование длительно действующих АГП (в том числе в составе фиксированных комбинаций) |
| Длительность подбора терапии | Раннее (оптимально – на старте лечения) использование комбинированных форм, прежде всего фиксированных комбинаций |
| Полипрагмазия | Использование фиксированных комбинаций |
| Высокая стоимость терапии | Подбор оптимальных по стоимости схем лечения, использование фиксированных комбинаций |

В этом аспекте им помогает использование более низких доз, чем при монотерапии, каждого препарата, что обеспечивает уменьшение вероятности побочных эффектов, а также патогенетическое взаимное устранение ряда побочных эффектов. В одном из исследований, в котором изучали отказы от продолжения лечения по причине возникновения побочных эффектов, было показано, что увеличение числа побочных эффектов приводит к увеличению доли больных, прекративших лечение или самостоятельно изменивших режим терапии. Если доля больных, изменивших лечение при отсутствии каких-либо побочных эффектов, составила 17%, то по мере появления от 1 до 3 побочных эффектов она увеличивалась до 29, 41 и 58% соответственно [22]. Самостоятельный отказ от лечения отмечается при побочных эффектах довольно часто. Это еще раз было подтверждено исследованием, проведенным в Великобритании, в котором из 948 больных у 322 (34%) наблюдали в процессе лечения побочные эффекты. Лишь 78% сообщили о них своему врачу, тогда как остальные самостоятельно прекратили прием препаратов [23].

Пути решения данной проблемы заключаются в применении фиксированных комбинаций (см. выше), назначении по возможности без ущерба для эффективности лечения более низких доз АГП (абсолютное большинство побочных эффектов дозозависимы: чем больше доза, тем больше вероятность развития побочного эффекта), а также использовании, в том числе и в составе фиксированной комбинации, того представителя выбранного класса АГП, который обладает наименьшим спектром побочных эффектов. Например, упоминаемая выше комбинация Лодоз содержит высокоселективный β -блокатор бисопролол, который благодаря очень высокой селективности обладает великолепной переносимостью, особенно по сравнению с рядом других представителей своего класса, а ГХТ в составе Лодоза содержится в минимальной дозировке – 6,25 мг [24]. Поэтому переносимость Лодоза очень хороша. Так, в цитируемом ранее исследовании ЛОТОС [19] переносимость лечения фиксированной комбинацией бисопролола с ГХТ во всех дозах была хорошей. Побочные явления терапии наблюдались редко (у 4,1% пациентов), чаще носили преходящий характер и потребовали отмены лечения лишь у 1,5% пациентов. При сравнении результатов биохимического анализа исходно и через 8 нед лечения не отмечено достоверной динамики креатинина, глюкозы, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов и калия в плазме крови, при этом наблюдалось уменьшение величины общего холестерина на $0,32 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$) и холестерина липопротеидов низкой плотности на $0,23 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$) [19].

При сравнении эффективности и безопасности фиксированной комбинации бисопролола 2,5–10 мг/ГХТ 6,25 мг в разных дозировках с амлодипином, эналаприлом (в том числе в дозе 40 мг/сут) или плацебо использование фиксированной комбинации сопровождалось помимо более выраженного снижения систолического и диастолического АД по сравнению с монотерапией и плацебо более привлекательным профилем переносимости и улучшением качества жизни пациентов [20].

Наиболее часто обсуждаемыми побочными реакциями, которые могут развиваться при совместном применении β -блокаторов и диуретиков, считают нарушение потенции, что, несомненно, резко снижает приверженность лечению. Для оценки влияния разных классов гипотензивных препаратов против комбинированной терапии в исследовании COSTAR (Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) [25] использовались самоотчеты больных о развитии побочных эффектов (импотенция или снижение либидо) из 6 рандомизированных слепых проспективных исследований, в которых пациенты получали плацебо, эналаприл 5–20 мг 2 раза в сутки, амлодипин 2,5–10 мг, ГХТ 6,25–25 мг, бисопролол 5 мг или комбинацию 2,5–10 мг бисопролола и 6,25 мг ГХТ. Средняя длительность приема лекарств составила 6–14 нед от 1-го дня до 23 нед. Не было выявлено статистических различий между группами препаратов по частоте встречаемости импотенции ($p=0,688$), снижению либидо ($p=0,970$) или любой другой сексуальной дисфункции ($p=0,705$) у 1251 пациента мужского пола.

В табл. 3 отражены основные проблемы, связанные со схемой АГТ, которые снижают приверженность лечению, а также основные пути их решения [7]. Как видно, применение фиксированных комбинаций АГП является «универсальным» решением практически всех этих проблем.

Таким образом, рациональная комбинированная АГТ для достижения целевого АД является если не панацеей, то велением времени. Современные национальные и международные рекомендации по АГ делают акцент на использовании фиксированных комбинаций как терапевтического подхода с высокой вероятностью обеспечения приверженности больных длительному лечению и, следовательно, снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Список использованной литературы

- Hill M, Houston N. Adherence to antihypertensive therapy. Chapter 131: 390–2.
- Yiannakopoulou I. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 243–9.
- Ho M, Steiner J, Rumsfeld J et al. Effect of Medication Nonadherence on Hospitalization and Mortality Among Patients With Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1836–41.
- Breekveldt-Postma P. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 121–7.
- Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomized trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996; 348: 383–6.
- McCombs JS, Nichol MB, Newman CM, Sclar DA. The costs of interrupting antihypertensive drug therapy in a Medicaid population. *Med Care* 1994; 32: 214–26.

7. Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. *Артериальная гипертензия*. 2004; 10 (3): 137–43.
8. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36 (Suppl. 3): S23–S26.
9. Fletcher A. Quality of life in the management of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 961–72.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5–26.
11. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 Trials. *Am J Med* 2009; 122 (3): 290–300.
12. Mourad J, Waeber B, Zinnad 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 (12): 2379–86.
13. Chappman A. Predictors of Adherence With Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1147–52.
14. Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients. *Blood pressure* 2001; 10: 62–73.
15. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manage Care* 2000; 9 (Suppl. 9): 2–6.
16. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53 (4): 646–53.
17. Egan BM. Fixed-dose combinations and hypertension control in community-based practices: application of the «keep-it-simple» principle. *Hypertension* 2009; 53 (4): 598–9.
18. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363 (9426): 2049–51.
19. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Фиксированная комбинация β -блокатора и диуретика в лечении больных артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2010; 4: 25–8.
20. Prisant LM, Neutel JM, Papademetriou V et al. Low-dose combination treatment for hypertension versus single-drug treatment-bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine, enalapril and placebo: combined analysis of comparative studies. *Am J Ther* 1998; 5 (5): 313–21.
21. Frishman WH, Burris JF, Mroczek WJ et al. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995; 35 (2): 182–8.
22. Wallenius SH, Vainio KK, Korbonen MJ et al. Self-initiated modification of hypertension treatment in response to perceived problems. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 1213–7.
23. Lip GY, Beevers GD. Doctors, nurses, pharmacists and patients. The rational evaluation and choice in hypertension (REACH) survey of hypertension delivery. *Blood Pressure* 1997; 6: 6–11.
24. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса, 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, с. 392–5.
25. Prisant LM, Weir MR, Frishman WH et al. Self Reported Sexual Dysfunction in Men and Women Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Amlodipine, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999; 1 (1): 22–6.
26. Lee JY, Kusek JW, Greene PG et al. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Am J Hypertens* 1996; 9: 719–25.
27. Waeber B, Erne P, Saxenhofer H et al. Use of drugs with more than 24-hour duration of action. *J Hypertens* 1994; 12 (Suppl. 8): 67–71.
28. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120 (8): 713–9.

Стратегия антигипертензивной терапии у пожилых больных артериальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: результаты Российского исследования ХАРИЗМА-3

И.Е.Чазова¹, Т.В.Мартынюк¹, Д.В.Небиеридзе², С.В.Недогода³, Л.Г.Ратова¹

¹ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва;

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

³ГУЗ Волгоградская областная клиническая больница №3

Резюме

Целью Российского исследования ХАРИЗМА-3 явилось изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии, основанной на применении Хартила Д – фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида (ГХТ), направленной на улучшение контроля артериального давления (АД) у пожилых больных артериальной гипертензией (АГ) 2–3-й степени с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Материалы и методы. В открытое проспективное исследование ХАРИЗМА-3 на базе трех центров в Москве и Волгограде были включены 111 больных АГ высокого и очень высокого риска в возрасте старше 55 лет, которые не получили антигипертензивную терапию (АГТ), с систолическим артериальным давлением (САД) 160 мм рт. ст. и выше или диастолическим артериальным давлением (ДАД) выше 100 мм рт. ст. (86% больных) или на фоне стабильной 4-недельной АГТ β -адреноблокаторами (БАБ), антагонистами кальция, препаратами центрального действия, блокаторами рецепторов ангиотензина в виде монотерапии, фиксированных или свободных комбинаций имели САД > 160 мм рт. ст. или ДАД > 100 мм рт. ст. (14% больных). Все больные начинали лечение рамиприлом 2,5 мг/ГХТ 12,5 мг. Через 2 нед при АД > 130/90 мм рт. ст. дозы рамиприла и ГХТ в составе фиксированной комбинации Хартила Д удваивались (рамиприл 5 мг/ГХТ 25 мг). Еще через 2 нед больным, не достигшим целевого уровня (при АД > 130/80 мм рт. ст.), добавлялся нифедипин ретард (Кордафлекс РД) 30 мг. Период активного наблюдения составил 8 нед. На заключительном визите (16 нед) осуществлялся контроль АД и АГТ, допускалось проведение опроса по телефону.

Результаты. У 111 больных АГ с высоким (67,5%) и очень высоким риском (32,5%) ССО (26% мужчин и 74% женщин) в возрасте 63,8±6,5 года на момент включения клиническое АД составило 164,0±8,9/96,6±8,3 мм рт. ст. При оценке динамики клинического АД примерно через 2 нед отмечалось достоверное и клинически значимое снижение САД до 146,3 мм рт. ст. (-17,7 мм рт. ст., $p < 0,00001$) и ДАД – до 96,7 мм рт. ст. (-8,1 мм рт. ст., $p < 0,00001$). Через 4 нед от начала исследования отмечалось дальнейшее снижение САД/ДАД до 132,1/80,6 мм рт. ст. ($p < 0,00001$). К 8-й неделе достигалось максимальное за период активного наблюдения снижение АД до 124,2/76,1 мм рт. ст. ($p < 0,00001$). 6 больным (5,4%) достигли целевого уровня АД на фоне приема Хартила Д (рамиприл 2,5 мг + ГХТ 12,5 мг). 69 больным (62,2%) потребовалось назначение Хартила Д (рамиприл 5 мг + ГХТ 25 мг), 36 больным (32,4%) помимо фиксированной комбинации (рамиприл 5 мг + ГХТ 25 мг) был назначен нифедипин РД 30 мг.

В группе лечения рамиприлом 2,5 мг + ГХТ 12,5 мг АД со 162,8/91,5 мм рт. ст. снизилось за 8 нед лечения до 118,4/75,4 мм рт. ст. (-44,4/16,1 мм рт. ст., $p < 0,00001$). В группе лечения рамиприлом 5 мг + ГХТ 25 мг АД со 161,2/97,5 мм рт. ст. снизилось за 8 нед лечения до 123,0/76,0 мм рт. ст. (-38,2/21,5 мм рт. ст., $p < 0,00001$). Усиление АГТ с 4-й недели в виде добавления нифедипина РД обеспечивало снижение АД со 169,4/95,9 мм рт. ст. до 127,3/76,4 мм рт. ст. (-42,1/19,4 мм рт. ст., $p < 0,00001$).

К 8-й неделе целевое АД было достигнуто у 99,1% больных, и этот эффект к 16-й неделе сохранили все больные. На заключительном визите терапии Хартилом Д (рамиприл 2,5 мг + ГХТ 12,5 мг или рамиприл 5 мг + ГХТ 25 мг) была рекомендована 5,4 и 64% больных соответственно, сочетание Хартила Д с нифедипином РД – 29% пациентов.

В результате 8-недельной АГТ, основанной на применении Хартила Д, наблюдалось достоверное снижение уровня общего холестерина (-0,5 ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (-0,3 ммоль/л), остальные показатели изменялись недостоверно. На фоне терапии Хартилом Д отмечалось достоверное уменьшение микроальбуминурии (МАУ) на 30,7±15,3 мг/сут ($p < 0,00001$). При применении рамиприла 5 мг в составе фиксированной комбинации Хартила Д, в том числе при сочетании с нифедипином РД, наблюдалось достоверное снижение МАУ на 24,3±7,3 ($p < 0,00001$) и 45,8±17,0 ($p < 0,04$) соответственно. Терапия рамиприлом и ГХТ характеризовалась хорошей переносимостью. Нежелательные явления отмечались у 2 больных (1,8%) в виде сухого кашля (на 6 и 20-й день от начала терапии) и не потребовали отмены препарата.

Заключение. Российское исследование ХАРИЗМА-3 доказало возможность достижения оптимального контроля АД у пожилых больных АГ 2–3-й степени с высоким и очень высоким риском ССО в результате применения фиксированной комбинации рамиприла и ГХТ, при необходимости – в сочетании с нифедипином РД. Целевого уровня АД удалось достичь у 99,1% больных при хорошей и отличной переносимости лечения. Более выраженный нефропротективный эффект АГТ, основанной на применении Хартила Д, отмечался при применении рамиприла в дозе 5 мг.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, ХАРИЗМА-3, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, рамиприл, гидрохлоротиазид, Кордафлекс РД, Хартил Д.

Antihypertensive therapy strategy in elderly hypertensive patients at high risk for cardiovascular events: Russian trial HARISMA-3 results

I.E.Chazova, T.V.Martyniuk, D.V.Nebieridze, S.V.Nedogoda, L.G.Ratova

Summary

The objective of the Russian trial HARISMA-3 was to study the efficacy and safety of combination therapy based on the use of Hartil D, a fixed-dose combination of ramipril and hydrochlorothiazide (HCT) to improve blood pressure (BP) control in elderly patients with grades 1–2 hypertension at high and very high risk for cardiovascular events (CVE).

Subjects and methods. The prospective open-label trial HARISMA-3 conducted at three centers in Moscow and Volgograd enrolled 111 high- and very high-risk hypertensive patients of over 55 years of age who received no antihypertensive therapy (AHT) and had a systolic BP (SBP) of 160 mm Hg or higher or a diastolic BP (DBP) of above 100 mm Hg (86% of the patients), or those who were on 4-week continuous AHT with β -adrenoblockers (β -AB), calcium antagonists, centrally acting agents, angiotensin receptor blockers as monotherapy, fixed- or free-dose combinations (14%) and had a SBP of >160 mmHg or a DBP of >100 mmHg (14%).

All the patients started treatment with ramipril 2,5 mg/HCT 12,5 mg. After 2 weeks if BP was $\geq 130/90$ mm Hg, the dosage of ramipril and HCT as part of the fixed-dose combination drug Hartil D was doubled (ramipril 5 mg/HCT 25 mg). Following other 2 weeks, nifedipine retard (Cordaflex RD) 30 mg was added in patients who failed to achieve the goal level (at a BP of $\geq 130/80$ mm Hg). The active follow-up period was 8 weeks. BP was controlled at the last visit at week 16; a telephone questioning was allowed.

Results. When included into the study, 111 hypertensive patients (26% men and 74% women) aged 63,8±6,5 years at high (67,5%) and very high (32,5%) risk for CVE had a clinical BP of 164,0±8,9/96,6±8,3 mm Hg. Assessment of clinical BP changes after 2 weeks showed a significant and clinically relevant lowering of SBP to 146,3 mm Hg (-17,7 mm Hg; $p < 0,00001$) and DBP to 96,7 mm Hg (-8,1 mm Hg; $p < 0,00001$). Four weeks following the start of the study, there was a further reduction in SBP/DBP to 132,1/80,6 mm Hg ($p < 0,00001$). At 8 weeks of the active follow-up, there was the maximum decrease of BP to 124,2/76,1 mm Hg ($p < 0,00001$). BP goals were achieved by 6 (5,4%) patients on Hartil D (ramipril 2,5 mg + HCT 12,5 mg). Sixty-nine (62,2%) patients required the use of Hartil D (ramipril 5 mg + HCT 25 mg); 36 (32,4%) patients received nifedipine RD 30 mg in addition to the fixed-dose combination (ramipril 5 mg + HCT 25 mg).

After 8-week treatment, the ramipril 2,5 mg + HCT 12,5 mg group showed a lowering of BP from 162,8/91,5 to 118,4/75,4 mm Hg (-44,4/16,1 mm Hg; $p < 0,00001$) while the ramipril 5 mg + HCT 25 mg group did it from 161,2/97,5 to 123,0/76,0 mm Hg (-38,2/21,5 mm Hg; $p < 0,00001$). AHT enhanced at week 4 by the adding nifedipine RD ensured BP reduction from 169,4/95,9 to 127,3/76,4 mm Hg (-42,1/19,4 mm Hg; $p < 0,00001$). At week 8, 99,1% of the patients achieved BP goals and this effect was maintained by all the patients by week 16. At the last visit, therapy with Hartil D (ramipril 2,5 mg + HCT 12,5 mg or ramipril 5 mg + HCT 25 mg) was recommended for 5,4 and 64% of the patients, respectively; a combination of Hartil D + nifedipine RD was for 29%.

After 8-week Hartil D-based AHT, there was a significant decrease in the levels of total cholesterol (-0,5 mmol/l) and low-density lipoprotein cholesterol (-0,3 mmol/l); other indicators changed insignificantly. Therapy with Hartil D caused a significant reduction in microalbuminuria (MAU) by 30,7±15,3 mg/day ($p < 0,00001$). When ramipril 5 mg was used as part of the fixed-dose combination drug Hartil, as well as in combination with nifedipine RD, there was a significant drop of MAU by 24,3±7,3 ($p < 0,00001$) and 45,8±17,0 ($p < 0,04$), respectively.

Therapy with ramipril and HCT exhibited a good tolerability. Two (1,8%) patients had adverse reactions as dry cough (on days 6 and 20 after initiation of therapy) and required no drug discontinuation.

Conclusion. The Russian trial HARISMA-3 has given proof to that the optimal BP control can be achieved in elderly patients with grades 2–3 hypertension at high and very high risk for CVE due to the use of a fixed-dose combination of ramipril and HCT and, if need be, in combination with nifedipine RD. BP goals could be achieved in 99,1% of the patients with good and excellent tolerability of treatment. A more pronounced nephroprotective effect of Hartil D-based AHT was observed when ramipril was used in a dose of 5 mg.

Key words: arterial hypertension; high and very high risk for cardiovascular events, HARISMA-3, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics, ramipril, hydrochlorothiazide, Cordaflex RD, Hartil D.

Сведения об авторах

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р. мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, дир. ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, рук. отд. системных гипертензий

Мартынюк Тамара Витальевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. системных гипертензий ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Небиеридзе Давид Васильевич – д-р. мед. наук, проф. ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ

Недогода Сергей Владимирович – д-р. мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ВолгГМУ Минздрава РФ, ГУЗ Волгоградская областная клиническая больница №3

Ратова Людмила Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. системных гипертензий ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

В нашей стране артериальная гипертензия (АГ), как подчеркивается в Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертонии Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) [4-я версия, 2010 г.], остается одной из важнейших медико-социальных проблем [1]. Являясь важнейшим фактором риска (ФР) основных сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта, АГ определяет высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в разных возрастных группах. В особенности это касается лиц пожилого возраста, так как с годами распространенность АГ возрастает [1, 2].

Наиболее частой формой АГ у больных старших возрастных групп (15–20%) является изолированная систолическая АГ (ИСАГ), при которой систолическое артериальное давление (САД) превышает 140 мм рт. ст., а диастолическое артериальное давление (ДАД) составляет менее 90 мм рт. ст. [2]. Среди пожилых больных увеличивается число пациентов, информированных о наличии у них АГ, но, к сожалению, уменьшается число больных, достигающих целевого уровня артериального давления (АД) [3]. В настоящее время необходимость проведения эффективной антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов любого возраста не вызывает сомнений. АГТ, как свидетель-

Таблица 1. Схема визитов в исследовании ХАРИЗМА-3

| Визиты | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Неделя | 0 | 2 | 4 | 8 | 16 |
| Определение критериев включения/исключения | + | | | | |
| Информированное согласие | + | | | | |
| Измерение АД, ЧСС | + | + | + | + | + |
| СМАД | + | | | + | |
| Оценка биохимического анализа крови | + | | | + | |
| Глюкозотолерантный тест | + | | | + | |
| Оценка МАУ | + | | | + | |
| Оценка нежелательных явлений | | + | + | + | + |
| Оценка приверженности лечению | | + | + | + | |
| Коррекция дозы рамиприла + ГХТ (при необходимости) | | + | + | + | + |
| Присоединение к терапии нифедипина РД | | | + | + | + |
| Коррекция дозы других АГП (при необходимости) | | | | | + |

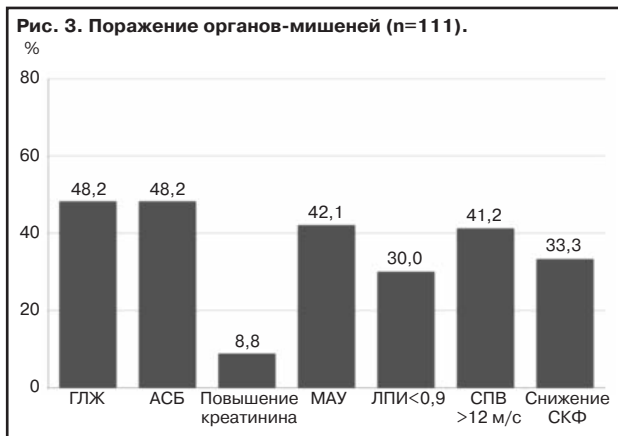
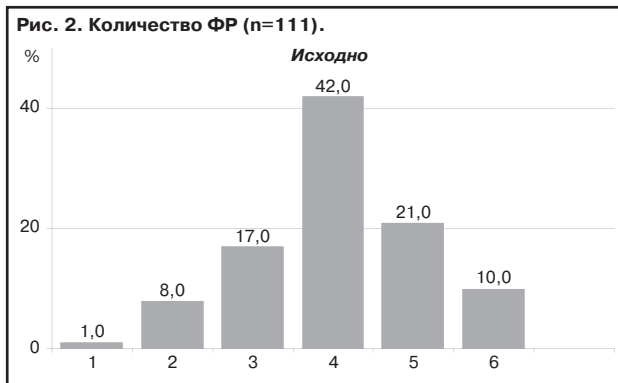
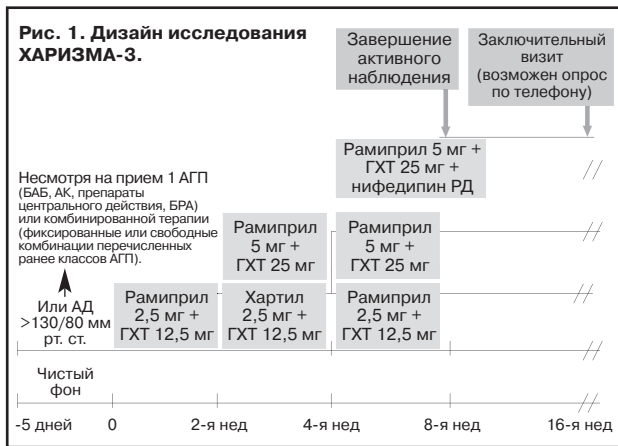
ствуют результаты рандомизированных клинических исследований, способна снизить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности у пожилых больных как с систолической, так и с ИСАГ [3–7]. Вместе с тем у большинства пожилых пациентов имеются многочисленные ФР и поражения органов-мишеней (ПОМ), а также ассоциированные клинические состояния (АКС), что часто затрудняет подбор АГТ. У больных с высоким и очень высоким риском ССО для достижения адекватного контроля АД должна применяться комбинация антигипертензивных препаратов (АГП) [1, 2, 8].

Целью Российского исследования ХАРИЗМА-3 явилось изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии, основанной на применении фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида (ГХТ) (Хартил Д) у пожилых больных АГ 2–3-й степени с высоким и очень высоким риском ССО.

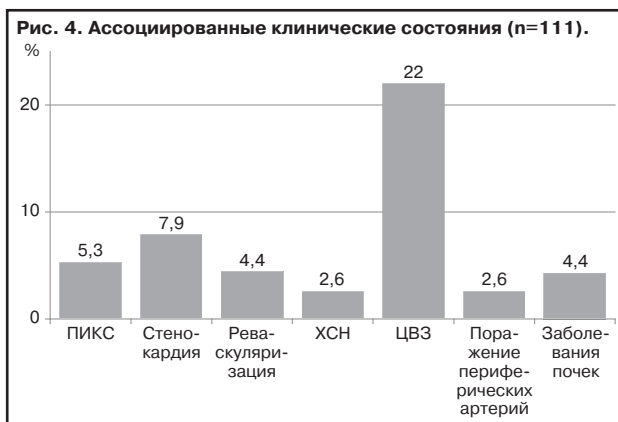
Материал и методы

В открытое проспективное исследование ХАРИЗМА-3 на базе трех центров в Москве и Волгограде в условиях обычной клинической практики включались пожилые больные АГ 2–3-й степени с высоким и очень высоким риском ССО. Больные не получали АГТ в течение последних 4 нед или не достигали целевого АД (менее 130/80 мм рт. ст.) на фоне приема АГТ: монотерапии β-адреноблокатором (БАБ), антагонистами кальция (АК), препарата центрального действия, блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) или комбинированной терапии в виде как фиксированных, так и свободных комбинаций перечисленных ранее классов АГП.





Примечание: ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.



Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

Критериями включения в исследование ХАРИЗМА-3 были:

- возраст старше 55 лет;
- нелеченая АГ 2–3-й степени (САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.) или те же показатели на фоне 4-недель-

Таблица 2. Исходная характеристика пациентов в исследовании ХАРИЗМА-3

| Показатели | Больные, % |
|--|------------|
| Возраст, лет | 63,8±6,5 |
| Пол, м/ж, % | 26,3/73,7 |
| ИМТ, кг/м ² | 26,5±2,4 |
| Длительность АГ, годы | 11,5±7,4 |
| САД ср., Нг | 164,0±8,9 |
| ДАД ср., Нг | 96,6±8,3 |
| ЧСС, уд/мин | 72,8±8,3 |
| ФР | |
| Дислипидемия, % | 96,5 |
| Семейный анамнез ранних ССО, % | 78,9 |
| Возраст (старше 65 лет у женщин и старше 55 лет у мужчин), % | 59,6 |
| Курение, % | 42,1 |
| Абдоминальное ожирение, % | 17,5 |
| Пульсовое АД > 50 мм рт. ст., % | 92,1 |

ной стабильной АГТ БАБ, АК, препаратами центрального действия, БРА в виде монотерапии, фиксированных или свободных комбинаций;

- наличие высокого и очень высокого риска ССО.

Критериями исключения явились:

- возраст моложе 55 и старше 80 лет;
- вторичные АГ: реноваскулярная, феохромоцитомы, болезнь Иценко–Кушинга, тиреотоксикоз и др.;
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (стенокардия III–IV функционального класса, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, острый ИМ или нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес);
- сахарный диабет типа 1 или 2;
- нарушение толерантности к глюкозе или гликемия натощак;
- ожирение 1–3-й степени;
- аллергические реакции, связанные с приемом рамиприла, ГХТ или нифедипина;
- подагра;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/ч).
- тяжелые нарушения функции печени (превышение нормального уровня трансаминаз в 2 раза и более);
- регулярное использование нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов (за исключением ингаляционных форм), транквилизаторов;
- онкологические заболевания в анамнезе в течение последних 5 лет.

На визите включения всем больным назначалась стартовая терапия рамиприлом 2,5 мг/ГХТ 12,5 мг в виде фиксированной комбинации (Хартил Д, Эгис, Венгрия) однократно в утренние часы. Если ко 2-й неделе наблюдения целевое АД не достигалось (САД ≥ 130 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 80 мм рт. ст.), дозы рамиприла и ГХТ в составе Хартила Д удваивались (рамиприл 5 мг/ГХТ 25 мг). На 4-недельном визите больным, не достигавшим целевого уровня АД, к данной терапии добавлялся дигидропиридиновый АК–нифедипин пролонгированного действия (Кордафлекс РД 30 мг, Эгис, Венгрия). Период активного наблюдения для каждого больного составлял 8 нед. При возникновении выраженных побочных эффектов пациент прекращал участие в исследовании. Спустя 16 нед с момента включения проводился финальный визит (или опрос по телефону) для контроля уровня АД и приверженности к терапии. Дизайн исследования ХАРИЗМА-3 отображен на рис. 1.

Таблица 3. Исходные характеристики пациентов в исследовании ХАРИЗМА-3 в зависимости от вида терапии (n=111)

| Показатели | Рамиприл 2,5 + ГХТ 12,5 (n=6) | Рамиприл 5 + ГХТ 25 (n=69) | Рамиприл 5 + ГХТ 25 + нифедипин РД (n=36) |
|------------------------|-------------------------------|----------------------------|---|
| Возраст, лет | 63,3±5,5 | 63,1±6,2 | 64,9±7,1 |
| Длительность АГ, годы | 12,7±10,5 | 10,7±7,7 | 13,1±7,4 |
| Масса тела, кг | 61,3±3,3 | 74,6±8,7 | 70,3±10,1* |
| ИМТ, кг/м ² | 24,7±1,7 | 26,9±2,3 | 26,1±2,4* |
| АД, мм рт. ст. | 162,8±6,1/91,5±11,2 | 161,2±7,4/97,6±7,1 | 169,4±9,8*/95,9±9,5 |

* $p < 0,05$

На визите включения (Визит 1, нед 0) после подписания больным информированного согласия на участие в исследовании устанавливалось соответствие пациента критериям включения/исключения (табл. 1).

У пациентов собирались анамнестические сведения (история заболевания, ФР, отмечались демографические особенности (возраст, пол), проводилось физикальное обследование, включавшее ручное измерение АД методом Короткова. На визите включения у всех больных осуществлялся забор крови натощак для оценки биохимических показателей (липидный спектр, глюкоза, калий, билирубин, мочевиная кислота), проводился анализ мочи для определения микроальбуминурии (МАУ). Всем больным проводилось суточное АД-мониторирование (СМАД) [Spacelabs 90217, USA], на визитах 1 и 4.

Указывались предшествующая АГТ и побочные эффекты в случае их возникновения. В заключение визита 1 указывалась рекомендуемая терапия – рамиприл 2,5 мг/ГХТ 12,5 мг однократно утром и получаемая в течение последних 4 нед АГТ у ранее леченных больных.

На визите 2 (нед 2) отмечались основные события (госпитализация, прекращение лечения, смерть) и побочные эффекты АГТ. Проводилось измерение АД по методу Короткова, особенно для больных высокого и очень высокого риска ССО, оценивалась приверженность терапии, осуществлялась коррекция дозы Хартила Д (рамиприл 5 мг/ГХТ 25 мг однократно утром) при недостижении целевого АД (САД < 130 мм рт. ст. и ДАД < 80 мм рт. ст.), установленного в соответствии с 3-й версией Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2008 г.) [5].

На визите 3 (нед 4) оценивались результаты лечения (ручное измерение АД) и приверженность терапии рамиприлом и ГХТ, указывались основные события (госпитализация, прекращение лечения, смерть) и побочные эффекты (переносимость терапии). Пациентам, не достигшим целевого уровня АД, к Хартилу Д добавлялся нифедипин РД 30 мг однократно утром.

На визите 4 (нед 8) проводилась оценка результатов лечения по данным ручного измерения АД и СМАД. Анализировалась приверженность терапии рамиприлом + ГХТ и нифедипин РД. Указывались основные события (госпитализация, прекращение лечения, смерть) и побочные эффекты (переносимость терапии). Осуществлялся забор крови натощак для оценки биохимического анализа и мочи на МАУ. На следующие 8 нед пациентам рекомендовалась прежняя АГТ: рамиприл 12,5 мг или 5 мг и ГХТ 12,5 мг или 25 мг в сочетании у ряда больных с нифедипином РД 30 мг однократно утром.

Визит 5 (нед 16) был заключительным, допускалось проведение опроса заочно, по телефону. Указывались офисное или амбулаторное АД, нежелательные явления, проводимая АГТ, ее переносимость. В заключение указывалась рекомендуемая АГТ.

Результаты

Из 111 пациентов в возрасте 63,8±6,5 года большинство составляли женщины (73,7%). Длительность АГ была в среднем 11,5±7,4 года. Клиническое АД на момент включения составляло 164,0±8,9/96,6±8,3 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 72,8±8,3 уд/мин (табл. 2).

Наиболее частыми ФР у больных в исследовании ХАРИЗМА-3 были дислипидемия (96,5%), пульсовое АД, превышающее 50 мм рт. ст. (92,1%), и семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (78,9%).

Наличие ожирения 1–3-й степени являлось противопоказанием к включению в исследование. Вместе с тем только 86,4% больных имели индекс массы тела (ИМТ) 18,0–24,9. В среднем ИМТ составил 26,5±2,4 кг/м². 17,5% больных имели признаки абдоминального ожирения (объем талии более 102 см для мужчин и более 88 см для женщин при отсутствии метаболических нарушений; более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин при наличии указанных нарушений).

При оценке профиля ФР подавляющее большинство пациентов имели многочисленные ФР (рис. 2).

У 94,7% больных были выявлены ПОМ. Наиболее часто у пациентов отмечались гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – у 48,2% больных по данным электрокардиографии, у 43,0% по данным эхокардиографии, наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) – у 48,2%, МАУ – у 42,1%, ускорение скорости пульсовой волны (СПВ) более 12 м/с – у 41,2% больных (рис. 3).

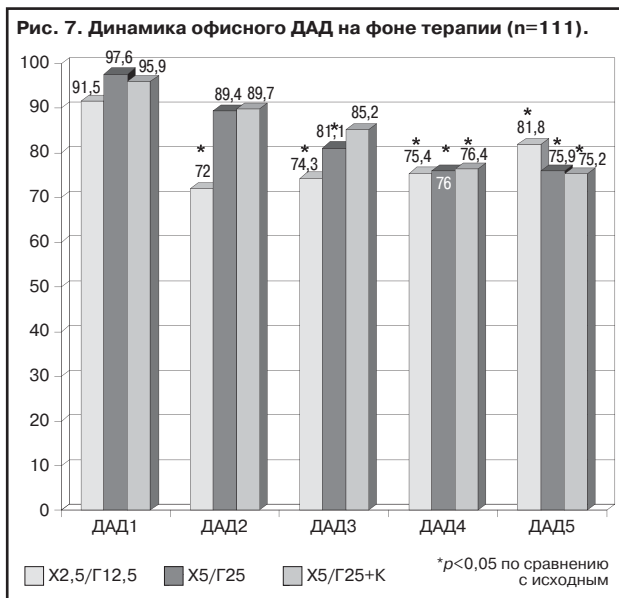
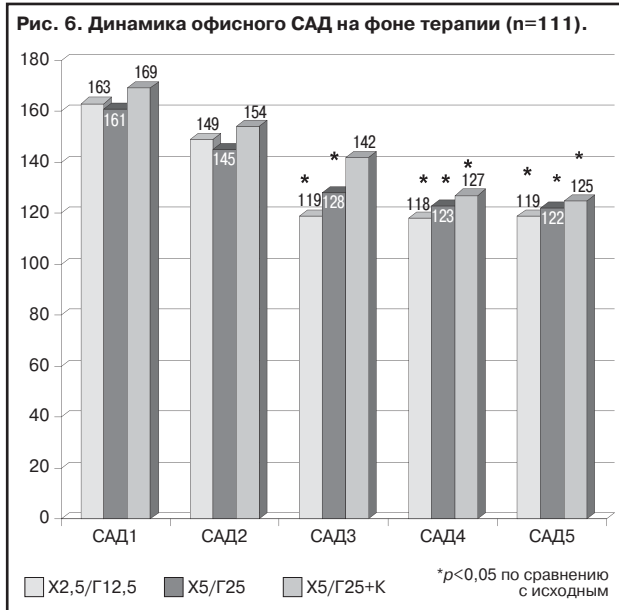
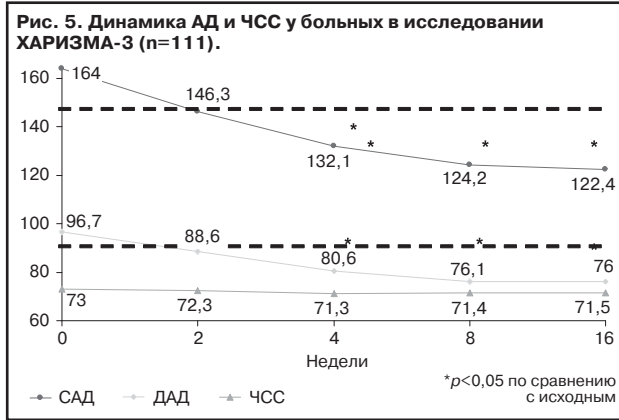
АКС выявлялись у 28,1% больных. Спектр АКС у пациентов в исследовании ХАРИЗМА-3 представлен на рис. 4. Как видно, наиболее часто (22%) наблюдались цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и заболевания сердца (20,2%). Заболеваниями почек страдали 4,4% больных, поражения периферических артерий имелись у 2,6% (рис. 4).

Общий риск ССО оценивался у 67,5% больных как высокий, у 32,5% – как очень высокий. При анализе исходных характеристик больных, получавших в течение периода наблюдения разные дозы рамиприла и ГХТ, а также его комбинацию с нифедипином РД, достоверных различий по возрасту пациентов и длительности АГ не отмечалось. Больные, которым в ходе исследования потребовалась коррекция терапии как в виде увеличения дозы рамиприла и ГХТ, так и присоединения Кордафлекса РД, имели достоверно большую массу тела и ИМТ по сравнению с группой стартовой терапии рамиприлом 2,5 мг/ГХТ 12,5 мг (табл. 3). Назначение Хартила Д и нифедипина РД потребовалось больным с более высоким уровнем клинического АД.

До включения в исследование из 111 больных только 14% больных получали регулярную АГТ. Из них 5,3% больных принимали АК (4,4% – нифедипин, 0,9% – фелодипин), 8,9% больных – БАБ (8,0% – бисопролол, 0,9% – метопролол), БРА эпросартан – 1,8%. Больные, получавшие регулярную комбинированную АГТ как в виде свободных, так и фиксированных комбинаций АГП, в исследовании ХАРИЗМА-3 включены не были.

В качестве сопутствующей терапии больные в исследовании ХАРИЗМА-3 получали статины (28,1%) и ацетилсалициловую кислоту (6,1%).

При оценке динамики клинического АД в целом отмечалось достоверное и клинически значимое снижение САД (со 164,0 мм рт. ст. до 146,3 мм рт. ст.) на 17,7 мм рт. ст., ($p < 0,0001$) и ДАД (с 96,7 мм рт. ст. до 88,6 мм рт. ст.) на 8,1 мм рт. ст., ($p < 0,0001$) уже через 2 нед (визит 2) от начала терапии рамиприлом 2,5 мг + ГХТ 12,5 мг (рис. 5). Через 4 нед от начала исследования отмечалось дальнейшее



достоверное снижение САД и ДАД до 132,1 мм рт. ст. и 80,6 мм рт. ст. соответственно. Максимальное снижение за период активного наблюдения (до 124,2/76,1 мм рт. ст.) достигалось к 8-й неделе лечения. 67,6% больных получали Хартил Д. Назначение нифедипина РД потребовалось 32,4% больным.

Важно подчеркнуть, что достигнутый к 8-й неделе лечения результат больные в исследовании ХАРИЗМА-3 сохраняли в течение последующих 8 нед самостоятельного приема АГТ (рис. 5).

Исходная ЧСС в среднем по группе составила $73,1 \pm 8,3$ уд/мин. За период титрования дозы рамиприла и ГХТ существенной динамики ЧСС не отмечалось. Присоединение нифедипина РД не только не вызывало прироста ЧСС, а напротив, приводило к уменьшению на $1,1 \pm 0,6$ уд/мин ($p = 0,002$). За 8-недельный период наблюдения уменьшение ЧСС у больных составило $-2,2 \pm 0,6$ уд/мин ($p < 0,0001$).

У 6 больных, принимавших на протяжении 8 нед рамиприл 2,5 мг/ГХТ 12,5 мг (5,4%), САД снизилось со $162,8 \pm 6,1$ мм рт. ст. до $118,4 \pm 7,5$ мм рт. ст. ($-44,4 \pm 9,4$ мм рт. ст., $p < 0,00001$), ДАД снизилось с $91,5 \pm 4,6$ мм рт. ст. до $75,4 \pm 4,4$ мм рт. ст. ($-16,1 \pm 7,7$ мм рт. ст., $p < 0,00001$).

Коррекция АГТ в виде увеличения дозы рамиприла и ГХТ у 69 больных (62,2%) обеспечивала выраженный антигипертензивный эффект. Так, САД снизилось к 8-й неделе наблюдения со $161,2 \pm 7,4$ мм рт. ст. до $123,0 \pm 4,9$ мм рт. ст. ($-38,2 \pm 9,1$ мм рт. ст., $p < 0,0001$), ДАД снизилось с $97,6 \pm 7,1$ мм рт. ст. до $76,0 \pm 6,1$ мм рт. ст. ($-21,5 \pm 5,2$ мм рт. ст., $p < 0,00001$).

У 36 больных (34,4%), нуждающихся на 4-й неделе наблюдения к АГТ Хартилом Д нифедипина РД, исходное АД составило $169,4 \pm 9,8/95,9 \pm 9,5$ мм рт. ст. К визиту 2 и 3 САД/ДАД снизилось на $15,3 \pm 7,1/-6,1 \pm 7,7$ мм рт. ст. и $11,8 \pm 9,9/-4,5 \pm 6,5$ мм рт. ст. соответственно. К 8-й неделе лечения в результате присоединения Кордафлекса РД САД снизилось до $127,3 \pm 4,8$ мм рт. ст. ($-42,1 \pm 9,8$ мм рт. ст., $p < 0,00001$), ДАД снизилось до $76,4 \pm 8,1$ мм рт. ст. ($-19,4 \pm 7,9$ мм рт. ст., $p < 0,00001$), что отражено в рис. 6, 7, 8.

У больных в исследовании ХАРИЗМА-3 за 8 нед АГТ САД по данным СМАД снизилось со $152,9 \pm 9,5$ мм рт. ст. до $121,6 \pm 6,4$ мм рт. ст. ($-31,3 \pm 10,8$ мм рт. ст., $p < 0,00001$), ДАД снизилось с $93,0 \pm 12,5$ мм рт. ст. до $75,0 \pm 6,8$ мм рт. ст. ($-17,7 \pm 12,9$ мм рт. ст., $p < 0,00001$), что отражено в рис. 9, 10.

Динамика среднесуточного САД/ДАД по данным СМАД существенно не различалась в группах наблюдения, составив в среднем $-34,5/18$ мм рт. ст. у больных, принимавших рамиприл 2,5 мг/ГХТ 12,5 мг; $-31,1/18-19$ мм рт. ст. – при приеме рамиприла 5 мг/ГХТ 25 мг или сочетания Хартила Д с нифедипином РД (рис. 11).

При сравнении исходных значений МАУ достоверного различия между группами выявлено не было, отмечалась лишь тенденция к более высокому исходному уровню МАУ в группе больных, получавших рамиприл ГХТ в сочетании с нифедипином РД, по сравнению с рамиприлом 5 мг/ГХТ 25 мг ($p = 0,05$). При анализе уровня МАУ у всех больных отмечалась динамика на $30,7 \pm 15,3$ мг/сут ($p < 0,00001$).

Лечение рамиприлом 2,5 мг и ГХТ 25 мг не привело к достоверному изменению величины МАУ. При применении рамиприла 5 мг в составе фиксированной комбинации Хартила Д, в том числе при сочетании с нифедипином РД, наблюдалось достоверное снижение МАУ на $24,3 \pm 7,3$ ($p < 0,00001$) и $45,8 \pm 17,0$ ($p < 0,04$) соответственно.

Существенных различий в динамике биохимических показателей между группами лечения не наблюдалось. Терапия Хартилом Д и при необходимости Кордафлексом сопровождалась достоверным снижением уровня общего холестерина – ОХС ($-0,5$ ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП ($-0,5$ ммоль/л), что отражено в рис. 12.

При анализе данных перорального глюкозотолерантного теста нарушений углеводного обмена у больных на фоне проводимой АГТ выявлено не было. Уровень глюкозы натощак на визитах 1 и 4 составил $5,0 \pm 0,6$ ммоль/л и $4,8 \pm 0,6$ ммоль/л соответственно, через 2 ч после приема глюкозы – $7,0 \pm 0,7$ ммоль/л на визитах 1 и 4.

В исследовании ХАРИЗМА-3 терапия рамиприл + ГХТ в сочетании при необходимости с нифедипином РД позволила достичь АД $< 130/80$ мм рт. ст. у 99,1% пациентов (рис. 13). При этом титрация дозы рамиприла и ГХТ позволила достичь 100% целевого уровня АД.

В группе больных с приемом Хартила Д в сочетании с нифедипином РД уровня ниже $130/80$ мм рт. ст. достигли 97,2% пациентов.

Терапия Хартилом Д и при необходимости нифедипином РД была рекомендована всем пациентам после завершения 16-недельного периода наблюдения. Всем больным (5,4%), получавшим рамиприл 2,5 мг и ГХТ 12,5 мг, указанная АГТ была рекомендована на заключительном визите. 71 больному (64%) был рекомендован прием рамиприла 5 мг + ГХТ 25 мг. 33 больным (29%) в заключение была рекомендована АГТ Хартилом Д в сочетании с нифедипином РД.

Нежелательные явления отмечались только у 2 пациентов (1,8%). У них на 6 и 20-й день, соответственно, возник сухой кашель, однако участие в исследовании больные не прекратили. 28,4% больных оценили переносимость АГТ как «отличную», 22,9% – как «очень хорошую», 46,8% – как «хорошую».

Обсуждение

Объектом исследования ХАРИЗМА-3 явились пожилые больные АГ 2–3-й степени с высоким и очень высоким риском ССО. Известно, что у пациентов с ПОМ, наличием АКС часто возникают сложности в достижении целевого АД. Поэтому дизайн исследования предполагал использование фиксированной комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рамиприла и ГХТ в сочетании при необходимости с АК – Кордафлексом РД.

На рис. 14 показан современный алгоритм, позволяющий определить тактику лечения больных АГ в зависимости от риска ССО. Как видно, для категории больных с высоким и очень высоким риском независимо от степени АГ в качестве стартовой тактики следует отдавать предпочтение комбинированной терапии [1].

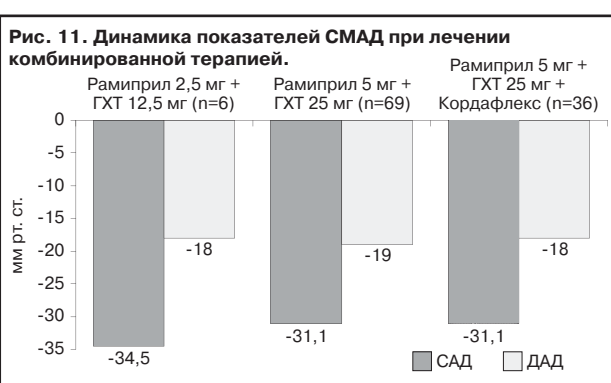
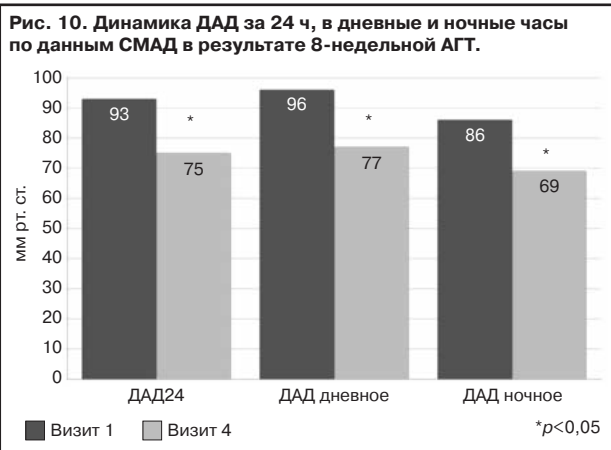
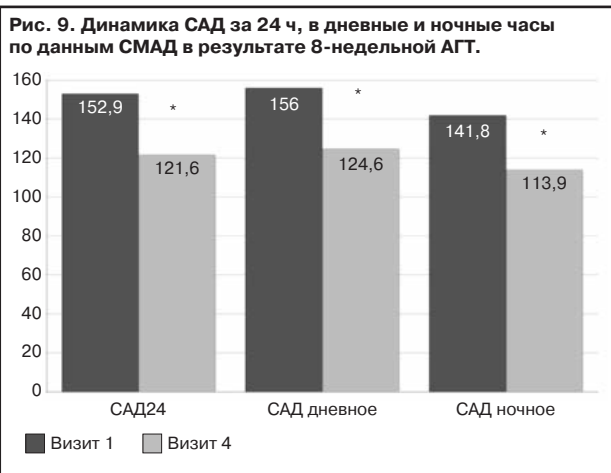
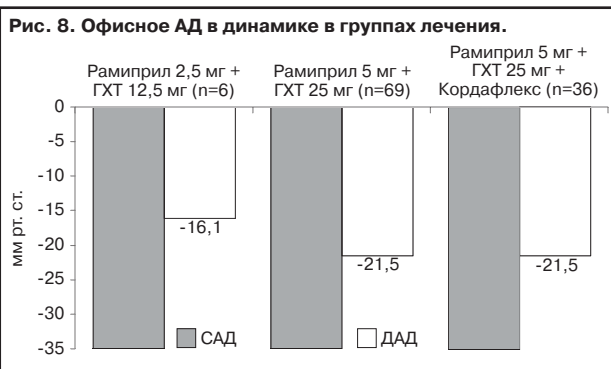
Согласно поставленным целям исследования ХАРИЗМА-3 в соответствии с рекомендациями по лечению АГ (3-я версия, 2008 г.) титрация АГТ была направлена на достижение уровня АД <130/80 мм рт. ст. [9]. Выбранная тактика имела целью надежное достижение целевого АД у как можно большего числа больных. Каждые 2 нед от начала исследования осуществлялась коррекция АГТ, а основой лечения служила фиксированная комбинация рамиприла и ГХТ (Хартил Д).

Для замедления темпа прогрессирования ПОМ и возможности регресса их патологических изменений хорошо зарекомендовали себя ИАПФ. Они доказали свою эффективность в плане уменьшения выраженности ГЛЖ, включая ее фиброзный компонент, а также значимого уменьшения выраженности МАУ и протеинурии, в предотвращении снижения функции почек [10]. Нефропротективный эффект при применении рамиприла в дозе 5 мг был продемонстрирован в настоящем исследовании.

Наиболее выраженное антигипертензивное действие ИАПФ оказывают на пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Возможность синтеза значительного количества ангиотензина II (70–80%) в органах и тканях без участия АПФ с помощью других ферментов (химаза, катепсин и т.д.) объясняет возможность «ускользания» антигипертензивного эффекта при лечении ИАПФ, особенно на фоне высокосолевой диеты, и служит обоснованием для сочетания ИАПФ с диуретиком ГХТ [8, 10]. Стабильный (в течение 16 нед наблюдения) антигипертензивный эффект терапии Хартилом Д был убедительно доказан в исследовании ХАРИЗМА-3.

Влияние ИАПФ на деградацию брадикинина, с одной стороны, усиливает их антигипертензивную эффективность, с другой – часто приводит к развитию таких характерных побочных эффектов, как сухой кашель и ангионевротический отек [10]. В исследовании ХАРИЗМА-3 у больных единственным побочным эффектом терапии был сухой кашель (у 1,8%), выраженность которого не препятствовала не только продолжению участия в исследовании, но и назначению АГТ после его завершения.

Из важных особенностей ИАПФ, в частности рамиприла, следует отметить его способность снижать веро-

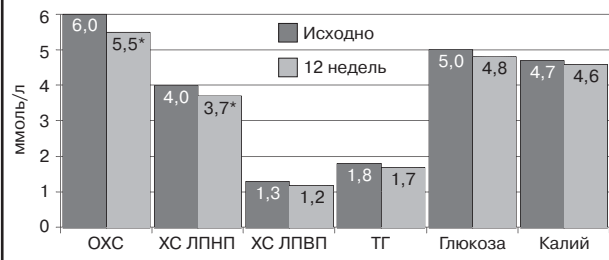


ятность развития ССО при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске не только у больных АГ, но также у лиц с высоким нормальным и даже нормальным АД [11]. Эффективность рамиприла с точки зрения его влияния на частоту ССО была продемонстрирована в исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End-point Trial) [12]. Рамиприл доказал способность снижать риск развития ИМ, инсуль-

Таблица 4. Динамика МАУ у больных в исследовании ХАРИЗМА-3

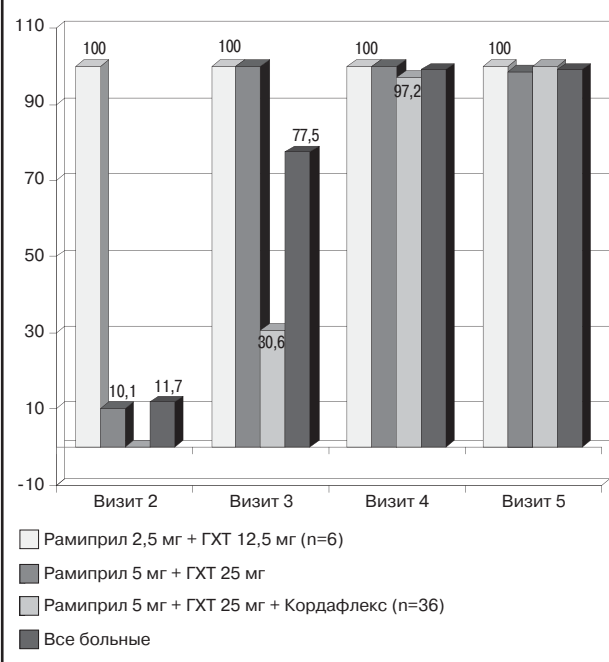
| | Визит 1 | Визит 4 | | <i>p</i> |
|---|-----------|-----------|------------|----------|
| Все больные | 69,5±9,6 | 37,2±4,7 | -30,7±7,2 | 0,00001 |
| Группа 1 (рамиприл 2,5 мг/ГХТ 12,5 мг) | 45,5±11,4 | 31,8±3,6 | -13,7±11,5 | >0,05 |
| Группа 2 (рамиприл 5 мг/ГХТ 25 мг) | 56,5±9,6 | 29,5±5,2 | -24,3±7,3 | 0,00001 |
| Группа 3 (рамиприл 5 мг/ГХТ 25 мг) + нифедипин РД 30 мг | 98,4±22,6 | 52,6±10,2 | -45,8±17,0 | 0,04 |

Рис. 12. Биохимические показатели исходно и на фоне терапии у больных в исследовании ХАРИЗМА-3.



Примечание: ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Рис. 13. ХАРИЗМА-3: достижение целевого АД в группах лечения (n=111).



та или фатального исхода от сердечно-сосудистых причин на 22% у больных с высоким риском ССО. Более того, по каждому анализируемому показателю (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт) было продемонстрировано положительное действие рамиприла: снижение риска составило 26, 20 и 32% (для всех показателей по сравнению с плацебо, $p < 0,001$). Риск смерти от всех причин на фоне лечения рамиприлом снизился на 26%. ИАПФ рамиприл у больных с высоким риском ССО вызвал достоверное снижение потребности в процедурах по реваскуляризации миокарда (на 15%, $p = 0,002$), частоты случаев остановки сердца (на 38%, $p = 0,02$), прогрессирования стенокардии (на 11%, $p = 0,004$), случаев развития сердечной недостаточности (на 23%, $p < 0,001$), но не госпитализаций по поводу данного состояния (на 12%, $p = 0,25$), а также новых случаев сахарного диабета (на 34%, $p < 0,001$) и осложнений, связанных с ним (на 16%, $p = 0,03$).

Фиксированная комбинация, включающая ИАПФ и тиазидный диуретик ГХТ, является наиболее часто используемой в нашей стране [8, 13]. Результаты исследования ХАРИЗМА-3 перекликаются с итогами многоцентрового

открытого исследования ХАРИЗМА-2 (Хартил и его комбинация с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела), в котором также была показана эффективность комбинированной терапии рамиприлом и ГХТ в виде свободной комбинации [14]. 70 пациентов, имевшие АГ I–II стадии и наличие ПОМ – сердца, сосудов, почек в возрасте $48,1 \pm 13,5$ года, были рандомизированы в группы 20-недельного лечения рамиприлом 5 мг и ГХТ 25 мг или рамиприлом 10 мг и ГХТ 12,5 мг. Спустя 12 нед от начала лечения пациенты с АД $> 140/90$ мм рт. ст. были выделены в отдельную группу (рамиприл 10 мг + ГХТ 25 мг).

К 4-й неделе наблюдения в группе больных, получавших рамиприл 5 мг и ГХТ 25 мг, произошло достоверное снижение АД на $18,9/10,8$ мм рт. ст. Снижение АД у больных в исследовании ХАРИЗМА-3 при применении фиксированной комбинации этих АПГ было более значительным: на $38,2/21,5$ мм рт. ст.

У больных в исследовании ХАРИЗМА-3 за 8 нед лечения достоверно снижались уровни ОХС и ХС ЛПНП, что согласуется с данными, полученными в исследовании ХАРИЗМА-2, когда у больных также отмечались статистически достоверные снижения уровней ряда биохимических показателей крови, в том числе ХС ЛПНП на $0,3$ ммоль/л при применении рамиприла 10 мг и ГХТ 12,5–25 мг за 20 нед наблюдения.

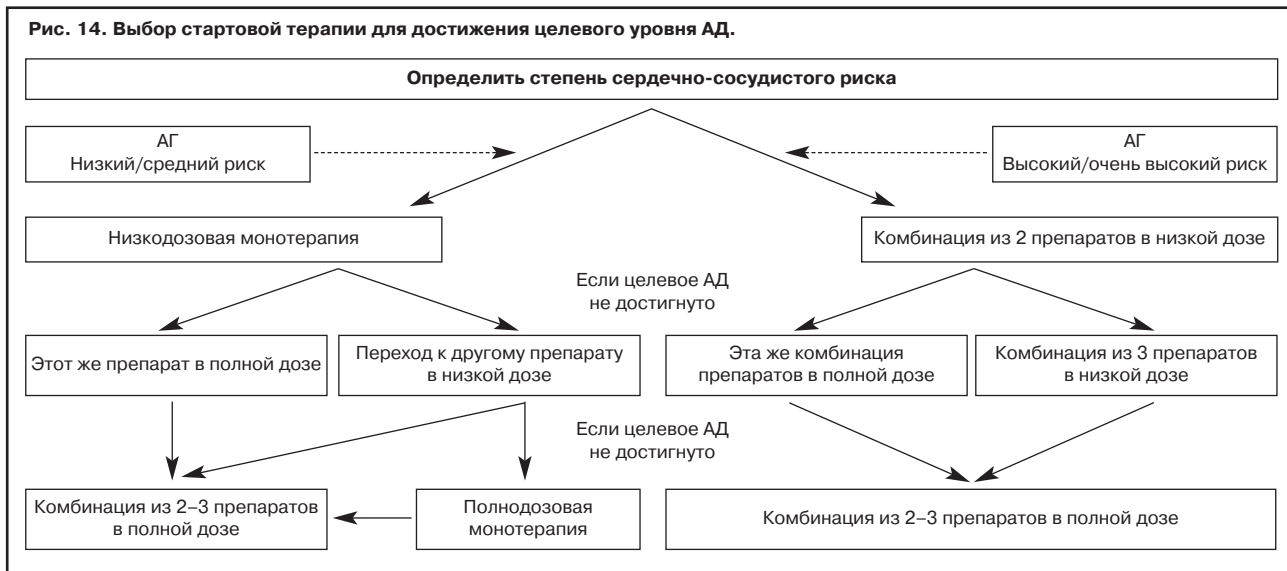
Важной находкой исследования ХАРИЗМА-3 явилось то, что подавляющее большинство больных (99,1%) достигли уровня АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. Ни у одного больного в возрасте старше 55 лет не отмечалось клинической симптоматики, свидетельствующей о гипотензивных реакциях. После завершения 16-недельного периода наблюдения 99,4% больных получили рекомендации продолжить лечение Хартилом Д (рамиприл 2,5 или 5 мг и ГХТ 12,5 или 25 мг) при необходимости – Кордафлексом РД.

Таким образом, исследование ХАРИЗМА-3 доказало, что у пожилых больных АГ 2–3-й степени с высоким и очень высоким риском ССО возможно улучшить контроль АД за счет применения высокоэффективной и безопасной АГТ, основанной на применении фиксированной комбинации рамиприла и ГХТ (Хартила Д). Важно подчеркнуть, что, в соответствии с последней версией Национальных рекомендаций по лечению АГ (2010 г.), у больных с высоким и очень высоким риском ССО целевой уровень АД при систолической АГ должен составлять $130–139/80–89$ мм рт. ст., и для его достижения часто требуется комбинация двух и более АПГ [1]. При ИСАГ целевой уровень САД должен быть ниже 150 мм рт. ст. Оптимальный уровень ДАД у пожилых больных точно не определен, но, по результатам анализа ряда исследований, снижение ДАД < 70 мм рт. ст., и особенно ниже 60 мм рт. ст., сопровождается ухудшением прогноза [1, 2]. В заключение можно сделать вывод о том, что подавляющее число пожилых больных АГ 2–3-й степени с высоким и очень высоким риском ССО, участвовавших в исследовании ХАРИЗМА-3, достигло бы поставленных целей на фоне приема фиксированной разноразовой комбинации рамиприла и ГХТ.

Выводы

- АГТ, основанная на применении Хартила Д, позволила оптимизировать лечение у пожилых больных АГ с высоким и очень высоким риском ССО и достичь целевого уровня АД $< 130/80$ мм рт. ст. у 99,1% пациентов.

Рис. 14. Выбор стартовой терапии для достижения целевого уровня АД.



- Терапия Хартиллом Д (при необходимости в сочетании с Кордафлексом РД) оказывала позитивное влияние на липидный спектр в виде достоверного снижения уровня ОХС и ХС ЛПНП. Сочетание ГХТ 12,5–25 мг с ИАПФ рамиприлом не провоцировало развития нарушений углеводного обмена.
- Рамиприл 5 мг в составе фиксированной комбинации Хартила Д оказывал выраженный нефропротективный эффект в виде достоверного снижения МАУ.
- Лечение Хартиллом Д (при необходимости в сочетании с Кордафлексом РД) характеризовалось хорошей переносимостью и низкой частотой развития нежелательных явлений (1,8%), не требующих прекращения лечения.
- Продолжение терапии Хартиллом Д (при необходимости в сочетании с Кордафлексом РД) после завершения 16-недельного периода наблюдения было рекомендовано 99,4% пациентов.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26.
2. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management; a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–58.
3. Beckett N, Peters R, Fletcher R et al. The HYVET study group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–98.

4. Litbell H, Hansson L, Scoog I et al. SCOPE study group. The study on cognition and prognosis in the elderly. Principal results of a randomised double-blind international trial. J Hypertension 2003; 21: 875–86.
5. Lever AF, Rumsay LE. Treatment of hypertension in the elderly. J Hypertension 1995; 13: 571–9.
6. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in elder persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly. Program (SHEP). JAMA 1991; 296: 887–994.
7. Dahlöf B et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338: 1181–5.
8. Чазова ИЕ., Ратова ЛГ. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М., 2007.
9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [3-й пересмотр]. 2008.
10. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on ACE-inhibitors in cardiovascular disease. Eur Heart J 2004; 25: 1454–70.
11. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation. Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145–53.
12. Yusuf S et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high-risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–5953.
13. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека, 2009; 12, 98–103.
14. Чазова ИЕ., Мартынюк Т.В., Небиеридзе Д.В. и др. Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями различных доз рамиприла и гидрохлоротиазида. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 9 (4): 25–31.

— * —

Артериальная гипертензия при остром инсульте – друг или враг? (Лекция)

С.В.Царенко

Лечебно-реабилитационный центр Минздрава РФ, Москва

Резюме

Лекция посвящена спорным вопросам коррекции артериальной гипертензии при остром геморрагическом и ишемическом инсульте. Рассмотрены вопросы патофизиологии, клиники и лечения. Даны рекомендации по ведению пациентов с повышенным артериальным давлением с позиций экспертных оценок и доказательной медицины.

Ключевые слова: острый инсульт, артериальная гипертензия, ауторегуляция мозгового кровотока, Эбрантил.

Arterial hypertension in acute stroke: a friend or an enemy? (A lecture)

S.V.Tsarenko

Summary

The lecture deals with controversial issues in the correction of arterial hypertension in acute and hemorrhagic stroke.

Its pathophysiology, clinical presentation, and treatment are considered. Recommendations are given for the management of hypertensive patients in the context of expert appraisals and evidence-based medicine.

Key words: acute stroke, arterial hypertension, cerebral circulatory autoregulation, Ebrantil.

Сведения об авторе

Царенко Сергей Васильевич – д-р мед. наук, проф. факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В.Ломоносова, рук. центра анестезиологии-реаниматологии ФГБУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава РФ

Данные многочисленных когортных исследований, проведенных за последние 30 лет, убедительно продемонстрировали отрицательное влияние артериальной гипертензии (АГ) на качество и количество жизни. В начале второго десятилетия XXI в. любому студенту 3-го курса медицинского университета известно, что чем выше артериальное давление (АД), тем больше его отрицательных последствий для человека:

- быстрее развиваются изменения стенки сосудов;
- более выражена гипертрофия левого желудочка;
- чаще развиваются инфаркт миокарда, инсульт и поражение периферических сосудов;
- хуже прогноз жизни.

Многочисленность и убедительность фактов, подтверждающих достоверность приведенных положений, привела к твердому убеждению, бытующему среди врачей разных специальностей, что «повышенное АД всегда нужно стараться нормализовать». Данное утверждение имеет практически характер аксиомы, некоего непреложного и неоспаряемого закона.

Однако жизненный опыт и навыки, накопленные за 25 лет непрерывной клинической практики, заставляют осторожно относиться к утверждениям, содержащим наречия «всегда» и «никогда». Аксиоматичность рекомендаций по снижению повышенного АД во всех клинических ситуациях не является исключением и должна быть подвергнута детальному критическому анализу.

Основные патофизиологические механизмы

Начнем с патофизиологии. Вспомним, что основные клинически значимые и, главное, измеряемые параметры центральной гемодинамики – это сердечный выброс и АД. Сердечный выброс – это тот непосредственный фактор, который выступает в качестве движителя кровотока в системном русле. Чем ниже выброс, тем хуже кровоток в большом и малом кругах кровообращения. В то же время, если нас интересует кровоток на уровне конкретного органа и ткани, то больше внимания следует уделять АД, а вернее сказать, перфузионному тканевому давлению. В приложении к мозгу речь идет о так называемом церебральном перфузионном давлении (ЦПД). Его рассчитывают как разницу между давлением «на входе» в мозг и давлением «на выходе». Иными словами, ЦПД представляет собой разницу между средним АД и внутричерепным давлением (ВЧД).

$$\text{ЦПД} = \text{АДср} - \text{ВЧД}$$

Рискнем предположить, что чем выше ВЧД, тем выше должно быть АД для обеспечения достаточной перфузии мозга. Великий Кушинг «рисковал» предположить это

раньше (в конце XIX в.), что и блестяще подтвердил в опытах на кошках. Ученый создавал внутричерепную гипертензию путем раздувания баллона в полости черепа животных. Компенсаторное повышение системного давления впоследствии получило название рефлекса Кушинга.

Если в свете описанных представлений принять некую оптимальную величину ЦПД (в настоящее время большинство исследователей склонны таковой считать 60–80 мм рт. ст.), то очевидно, что обычного АД 120/80 мм рт. ст. хватит для обеспечения перфузии мозга только при нормальных величинах ВЧД. И действительно, среднее АД при указанном систолическом (САД) и диастолическом (ДАД) АД составляет:

$$\text{АДср} = (120 + 80 + 80) / 3 = 93 \text{ мм рт. ст.}$$

Продолжив нехитрые арифметические подсчеты, получим, что при нормальном ВЧД (от 0 до 15 мм рт. ст.) нормальное ЦПД составляет:

$$\text{ЦПД} = 93 - 15 = 78 \text{ мм рт. ст.}$$

Следовательно, любое повышение ВЧД должно сопровождаться увеличением среднего АД во избежание развития ишемии мозга. Но в норме это не происходит. В процесс вмешивается ауторегуляция мозгового кровотока. Детальное описание процесса ауторегуляции выходит за рамки настоящей лекции. Скажем только, что в норме, благодаря существованию ряда нейро- и миогенных механизмов, кровотоков в головном мозге не меняется в определенном диапазоне ЦПД.

Примем для простоты объяснений, что ВЧД является постоянной величиной. Тогда нас будут интересовать колебания АД. Доказано, что изменения системного АД в диапазоне от 80 до 150 мм рт. ст. не отражаются на величине церебрального кровотока (рис. 1). Как это достигается? Увеличение АД сопровождается сужением сосудов мозга, и они не пропускают «лишний» поток крови. И наоборот, снижение АД вызывает расширение церебральных сосудов, и поток крови к мозгу возрастает. Так происходит в норме. Если у человека развивается гипертоническая болезнь, то кривая ауторегуляции сдвигается вправо: диапазон АД, в котором церебральный кровоток остается постоянным, составляет от 100 до 180 мм рт. ст. У «злостных» нелеченых гипертоников сдвиг может быть еще больше. Намного реже кривая ауторегуляции мозгового кровотока сдвигается влево. Одним из примеров является артериальная гипотония при нормально протекающей беременности. Для обеспечения кровотока в плаценте поддерживается хроническая вазодилатация периферических сосудов. Из-за этого устанавливается новая норма АД. Например, у женщины с привычной артериальной гипотонией до беременности АД было 90/60 мм

рт. ст., во время беременности стало 80/40 мм рт. ст. Для поддержания постоянства церебрального кровотока кривая его ауторегуляции сдвигается влево.

Если мозг здоров, ауторегуляция существует всегда. Благодаря ей церебральный кровоток поддерживается на оптимальном уровне вне зависимости от колебаний АД. И при отсутствии гипертонической болезни, и при ее наличии кривая «кровоток–давление» остается S-образной. Ситуация кардинально меняется при поражении мозга. Ауторегуляция нарушается, и зависимость «кровоток–давление» становится линейной: вместо кривой появляется прямая линия (см. рис. 1). Что это означает? Это означает, что чем выше АД, тем больше приток крови к мозгу. До настоящего времени остается неясным, насколько приведенное описание соответствует реальной клинической ситуации. Основное сомнение вызывает альтернативный характер объяснений, согласно которым ауторегуляция или есть, или ее нет. Скорее всего, ближе к истине следующие представления. Ауторегуляция нарушается в первую очередь в зоне ишемии, потом в окружающей ее зоне полутени (penumbra) и уже при значительном поражении мозга – во всем органе.

Тем не менее не столь важно, для мозга в целом или только для зоны полутени необходимо повышенное АД. Компенсаторное значение АГ при острой церебральной катастрофе не вызывает сомнений. АГ позволяет поддерживать кровяное давление в ишемизированных зонах мозга, и снижение его ниже определенного уровня может быть опасным. Снижение АД приведет к ишемии мозга, нарастанию отека, повышению ВЧД. Из-за повышения ВЧД может развиваться дислокация мозга с ущемлением его под наметом или серпом. Это, замыкая «порочный круг», вызывает дополнительную ишемию и повышение ВЧД.

При этом важен не только нижний порог безопасности. Дополнительные сложности создает следующий факт. Если АД избыточно, то повышение кровотока в мозге может приводить к изменению его кровенаполнения. Из-за избытка крови в замкнутой полости черепа повышается ВЧД. Высокое ВЧД требует дополнительного повышения АД, что замыкает другой «порочный круг».

Описанные патофизиологические механизмы приводят к основному противоречию сосудодобивной терапии при остром инсульте. Снижение АД уменьшает ЦПД и делает выше опасность ишемии мозга (особенно в зоне penumbra) и нарастания ВЧД. В то же время чем выше АД, тем больше вероятность избыточного кровенаполнения мозга и соответствующего нарастания ВЧД.

Следующая проблема состоит в том, что чем выше АД, тем больше вероятность нарастания внутричерепного кровоизлияния при геморрагическом инсульте (ГИ). Данное утверждение очевидно, ведь в основе геморрагии лежит повреждение сосуда. Увеличение давления внутри недавно разорвавшегося сосуда со «свежим» тромбом внутри, конечно, может привести к рецидиву кровоизлияния.

При ишемическом инсульте (ИИ) ситуация, на первый взгляд, не столь очевидна. Тем не менее избыточное АД тоже может быть опасно. Пока в пораженном сосуде находится тромб или эмбол, повышение давления приводит к увеличению кровотока через коллатерали, что целесообразно с точки зрения ограничения зоны ишемии мозга. Но как только тромб или эмбол лизировался, спонтанно или под влиянием экзогенно введенных тромболитиков, стенки пораженного сосуда могут не выдержать повышенного давления внутри него. Пропотевание крови через стенки сосуда или их микроразрывы приводят к геморрагической трансформации исходно ишемического инфаркта мозга.

Таким образом, с позиций патофизиологии АГ при остром ГИ опаснее, чем при ИИ, и требует более тщательной и немедленной коррекции. И наоборот, артериальная гипотония опаснее при ИИ, чем при ГИ. Но знание этого факта ничего не дает при лечении конкретного пациента без учета дополнительных факторов:

Рис. 1. Кривая ауторегуляции мозгового кровотока в норме, при гипертонической болезни и остром инсульте.

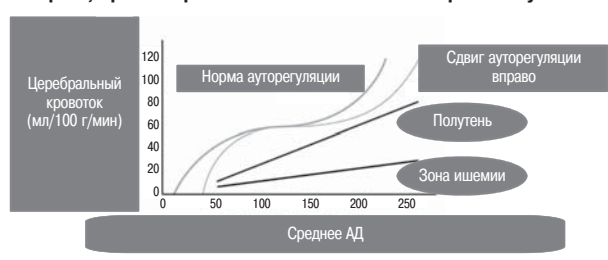
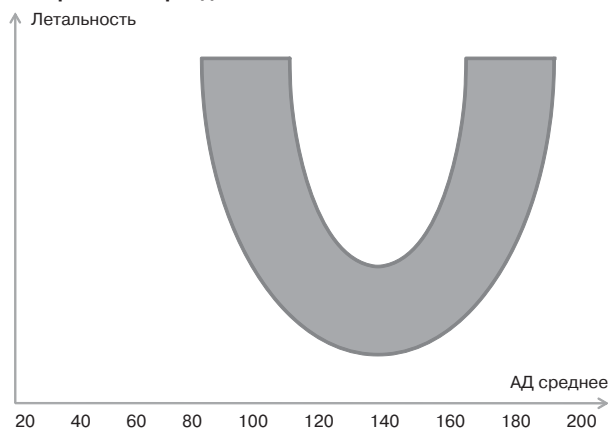


Рис. 2. Кривая зависимости летальности от уровня АД в остром периоде ИИ.



- характера и размера инсульта;
- сроков заболевания;
- локализации поражения;
- характера и выраженности сопутствующей патологии.

Клинические особенности ГИ и ИИ

Начнем с характера инсульта. Принципы дифференциальной диагностики, основанные исключительно на клинических данных, следует признать имеющими лишь исторический интерес. Разного рода дифференциально-диагностические таблицы, еще недавно переписываемые из учебника в учебник, в XXI в. клинического значения не имеют. Знание фактов, что ГИ развивается внезапно, чаще, чем ишемический, в более молодом возрасте и у более «злостных» гипертоников, ничего не дает для определения характера инсульта у конкретного пациента. Не помогает и люмбальная пункция: спинно-мозговая жидкость может быть окрашена «путевой» кровью при ИИ или оставаться прозрачной на ранних стадиях небольшого паренхиматозного кровоизлияния. К сожалению, без методов нейровизуализации, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) характер инсульта установить нельзя. То обстоятельство, что инсультов на просторах нашей родины больше, чем томографов, необходимости проведения КТ или МРТ для дифференцированной терапии инсульта не отменяет. Без этого лечение может быть только недифференцированным.

Конечно, основная проблема, вытекающая из-за отсутствия нейровизуализации у конкретного пациента, – это невозможность принять точное решение: вводить или не вводить тромболитический препарат. Но и для корректной тактики в отношении оптимизации уровня АД нейровизуализация тоже имеет значение. Еще один важный критерий принятия решений о корректном уровне АД – величина ВЧД.

Геморрагический инсульт

Исследований I класса, дающих однозначный ответ на вопрос об оптимальном уровне АД при ГИ, пока не проведено. Есть только консенсусное мнение, отраженное в рекомендациях Американской ассоциации инсульта (ASA).

Согласно этим рекомендациям (J. Broderick и соавт., 2007) при ГИ верхним порогом САД является уровень 200 мм рт. ст. Если АД выше указанного уровня, нужно всегда использовать гипотензивные препараты. Если САД ниже 200, но превышает 180 мм рт. ст. – необходим контроль ВЧД. При высоком ВЧД важно поддержание ЦПД на уровне 60–80 мм рт. ст. Поэтому снижать АД можно, только если это не приводит к падению ЦПД ниже указанного уровня. Если ВЧД в норме, возможна мягкая гипотензивная терапия. Под последним утверждением имеется в виду снижение АД до 30% выше привычной нормы.

Рекомендации такой уважаемой организации, как ASA, – вещь серьезная. Но нашлись люди, которые позволили себе сомнение и провели исследование под названием INTERACT, что расшифровывается: Intensive BP Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage (C. Anderson и соавт., 2008). Исследование проведено с американским размахом: пациентам в первые сутки ГИ проводили КТ каждые 2 ч и контролировали размер гематомы. Одна группа пациентов получала гипотензивную терапию согласно рекомендациям ASA (контрольная группа). Во второй группе больных гипотензивная терапия была более активной (интенсивная группа). В интенсивной группе была поставлена цель – снизить САД ниже 140 мм рт. ст. Она была достигнута только у 1/2 группы. Тем не менее среднее САД в этой группе составило 146 мм рт. ст., а в контрольной – 157 мм рт. ст. Разница достоверная, но, казалось бы, клинически малозначимая. Тем не менее авторам удалось показать, что в интенсивной группе был существенный положительный эффект. В качестве критерия неблагоприятной динамики был принят рост гематомы более 33% от исходной или более 12,5 мл. В интенсивной группе такая негативная динамика отмечена в 13,6% случаев, а в контроле – в 3 раза чаще, в 36,3%. Различий в уровне летальности и неврологического дефицита не обнаружено. Но это, собственно, и не ожидалось, поскольку авторы намеренно включили в исследование только малые гематомы, заведомо не сопровождавшиеся ростом ВЧД. Исследователями был сделан вывод, что ранняя интенсивная антигипертензивная терапия клинически осуществима, хорошо переносится и замедляет рост гематомы. Заметим, что врачи, участвовавшие в INTERACT, были свободны в выборе гипотензивных препаратов: значение имел только уровень снижения АД. Более чем в 1/2 случаев они выбрали α -адреноблокатор урапидил.

Какой же вывод можно сделать из анализа приведенных фактов? При проведении коррекции АД у пациента с ГИ нужно учитывать размер гематомы. При большой гематоме АД следует снижать осторожно, лучше под контролем ЦПД, а при малых гематомах – стараться нормализовать АД. Если нет возможности контролировать ВЧД путем прямого измерения специальным датчиком, введенным в желудочки мозга, интрапаренхиматозно или субдурально, то наличие внутричерепной гипертензии нужно заподозрить по косвенным признакам. К ним следует отнести глубину расстройств сознания (кома), признаки поперечной и аксиальной дислокации мозга на КТ или МРТ.

Ишемический инсульт

Рассмотрим теперь особенности гипотензивной терапии при ИИ. Доказано, что введение тромболитика II поколения, рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, альтеплазы (Актилизе) в первые 3–4 ч после развития ИИ достоверно улучшает неврологические прогнозы за счет лизиса сгустка, закупорившего церебральный сосуд. Но для безопасного использования тромболитика нужно отсутствие противопоказаний. Внимательное прочтение инструкции к альтеплазе выявляет 21 общее и 7 дополнительных противопоказаний, касающихся конкретно ИИ. В числе общих отмечается тяжелая неконтролируемая АГ. При остром ИИ учитывают более конкретные цифры: введение тромболитика противопоказано при САД 185 мм рт. ст. или ДАД – 110 мм рт. ст. (и выше). Более

того, тромболитик противопоказан, даже если АД снижено до допустимого уровня путем использования активной медикаментозной терапии (внутривенного введения препаратов). Чего опасаются? Конечно, геморрагии!

Если тромболитис не проводили, то к АГ большинство врачей относятся спокойнее. Не считая нужным утомлять читателя перечислением многих консенсусных мнений разных обществ и клиник, отметим, что верхний допустимый предел САД колеблется в различных источниках от 180 до 240 мм рт. ст., а нижний – от 120 мм рт. ст. до 30% от привычной для пациента нормы. И все же необходимо привести данные ряда проспективных обсервационных исследований, которые демонстрируют бессмертность изречения великого врача средневековья Филиппа Ауреола Теофраста Бомбаста фон Гогенхайма, более известного как Парацельс: «Ничто не лекарство, ничто не яд – все дело в дозе».

Более современный взгляд на то же явление носит название U-shape: кривая «доза–эффект» имеет форму латинской буквы U (рис. 2). Ряд работ посвящен данной проблеме (K. Vemmos и соавт., 2004; J. Castillo и соавт., 2004; K. Okumura и соавт., 2005;), рассмотрим одну из них. J. Castillo и соавт. изучали связь между уровнем АД в первые 24 ч ИИ и отдаленными исходами. Авторы установили, что снижение САД на каждые 10 мм ниже 180 мм рт. ст. сопровождалось следующими явлениями:

- риск раннего ухудшения неврологического статуса увеличивался на 6%;
 - вероятность плохого клинического исхода увеличивалась на 25%;
 - средний объем зоны ишемии был на 7,3 см³ больше;
 - смертность через 3 мес увеличивалась на 7%;
- В то же время при повышении САД на каждые 10 мм выше 180 мм рт. ст.:
- риск раннего ухудшения возрастал на 40%;
 - вероятность неблагоприятного исхода увеличивалась на 23%;
 - средний объем инфаркта был на 5,5 см³ больше;
 - смертность не менялась.

Похожая связь была обнаружена в отношении ДАД. Его оптимальная величина оказалась на уровне 100 мм рт. ст.

Учет сроков заболевания

Для выбора оптимальной тактики гипотензивной терапии, кроме характера инсульта, его тяжести и величины ВЧД, большое значение имеет учет сроков заболевания. В обсервационной работе H. Jorgensen и соавт. (1994 г.) установлено, что низкое САД играло отрицательную роль лишь при прогрессирующем инсульте. В то же время повышенное АД обладало защитными функциями также только в острой стадии инсульта. Если инсульт был завершившимся, то АД не имело влияния на прогноз. Экспериментальные исследования (в смысле сравнения контрольной и основной групп, а не использования животных) дали противоречивые результаты. Рядом авторов установлено, что при снижении АД в остром периоде ИИ неврологические исходы хуже (D. Varer и соавт., 1988; N. Ahmed и соавт., 2000). Другие исследователи не нашли существенного влияния гипотензивной терапии на неврологические исходы (T. Brott и соавт., 1998; A. Chamorro и соавт., 1998).

Учет локализации поражения и сопутствующей патологии

Специальных работ по этому вопросу не проводили. Экспертное мнение, основанное на клиническом опыте и знании патофизиологии, позволяет считать, что чем выше АД, тем больше вероятность кардиогенного отека легких, а также частота разрыва церебральной аневризмы и аневризмы брюшного отдела аорты. Таким же экспертным мнением является требование поддерживать более высокий уровень АД при ишемии в вертебробазиллярном бассейне по сравнению с инсультом в каротидном бассейне.

При достаточно нередком сочетании острого инсульта и острого инфаркта миокарда увеличение АД повышает вероятность расширения зоны некроза сердца. В целом можно предпологать, что чем «хуже» сердце, тем ниже должен быть уровень АД. И наоборот, чем глубже кома, тем выше должно быть АД. Невольно вспоминается плавание древнегреческих героев-аргонавтов за золотым руном, одной из задач которых было пройти между двумя скалами, Сциллой и Харибдой. Приближение к каждой из них могло закончиться для искателей приключений печально.

Практические аспекты гипотензивной терапии при остром инсульте

Если собрать воедино все изложенные ранее факты, можно предложить следующие принципы коррекции АД при остром инсульте. Очевидно, что предлагаемый подход не претендует на высокую степень доказательности с точки зрения evidence-based medicine и является «всего лишь» мнением эксперта. Тем не менее подчеркнем, что кавычки в предыдущем предложении поставлены неслучайно. Доказательная медицина переживает серьезный кризис. Мы, как и другие врачи, скептически смотрим на способности данной методологии его преодолеть. Указанный кризис выражается в невозможности решить все практические вопросы в рамках проспективных рандомизированных исследований с двойным слепым контролем. Поскольку данная проблема выходит за рамки настоящей лекции, мы только заметим, что экспертное мнение – это то, что еще 50 лет назад называлось клиническим опытом и врачебной интуицией.

С позиций эксперта следует привлечь внимание практикующего врача прежде всего к двум аспектам проблемы. Во-первых, необходима оценка тяжести состояния больного с инсультом. Во-вторых – проведение нейровизуализации. По тяжести состояния можно разделить пациентов с выраженным угнетением сознания (сопор-кома) и с незначительным снижением уровня бодрствования (легкое или глубокое оглушение). Во второй группе больных давление следует стремиться нормализовать до уровня 20–30% от привычной для них нормы. У пациентов в сопоре и коме АД в острейшем периоде инсульта должно оставаться повышенным.

После проведения нейровизуализации тактика гипотензивной терапии отличается в зависимости от характера инсульта. Общая тенденция – поддержание более высокого АД при ИИ по сравнению с ГИ. Если нейровизуализацию провести невозможно (догоспитальный этап, отсутствие КТ или МРТ), то пациент ведется как больной с возможной геморрагией.

При любом тяжелом инсульте лучше установить датчик ВЧД. Это позволяет снижать АД лишь до такого уровня, который обеспечивает поддержание ЦПД не ниже 60–70 мм рт. ст. При отсутствии такой возможности лечение АД у больного с ИИ проводят по следующим правилам. Показана обязательная гипотензивная терапия при введении тромболитиков с целью нормализовать АД. Если не проводилась тромболитическая терапия, то АД в течение 1-й недели заболевания поддерживают на 30% от привычной для больного нормы, но не более 220 мм рт. ст. На 2–3-й неделе стараются нормализовать АД; целевые значения САД=120–130 мм рт. ст. (не выше 150 мм рт. ст.). Это является мерой профилактики геморрагической трансформации вследствие спонтанной реперфузии. Если в неврологическом статусе пациента отмечаются явные признаки скомпрометированности кровотока в вертебробазиллярном бассейне (глубокий нистагм, атаксия, дизартрия), то АД в острейшем периоде поддерживают на той величине, на которой оно установилось спонтанно (но не выше 220 мм рт. ст.). На 2–3-й неделе АД должно составлять 20–30% от нормы: целевые значения САД=140–150 мм рт. ст. Попытки нормализовать его могут быть опасными.



У пациентов с ГИ безопасный уровень, до которого можно снижать АД, также лучше подбирать с учетом ВЧД. Если такой возможности нет, то в течение 1-й недели заболевания АД поддерживают на 30% от привычной нормы, но не выше 180 мм рт. ст. На 2–3-й неделе АД стараются нормализовать.

Теперь рассмотрим вопрос: чем лучше корригировать АД? С нашей точки зрения, контроль АД в острейшем периоде инсульта должен быть очень точным: нельзя допустить ни выраженного снижения АД, ни недостаточного эффекта. С этой целью нужно использовать внутривенное введение препаратов. По мере стабилизации неврологического статуса пациента можно перейти на пероральные средства. Какие свойства гипотензивного препарата желательны? По нашему мнению, основное – это управляемость и удобство применения. Кроме того, желательно, чтобы препарат не снижал уровень сознания больного, так как это затрудняет динамическую оценку неврологического статуса. С этой точки зрения предлагается следующая схема:

- 1-я линия – урапидил (Эбрантил), нимодипин, нифедипин;
- 2-я линия – лабеталол;
- 3-я линия – эналаприл, магния сульфат;
- 4-я линия – дроперидол, клофелин;
- 5-я линия – нитроглицерин, β-адреноблокаторы (БАБ), салуретики.

Почему на 1-ю линию применения поставлены урапидил, нимодипин, нифедипин? Потому что они легкоуправляемые и не угнетают сознание больного. С точки зрения удобства между ними есть отличия. Если речь идет о хорошо оснащенной реанимационном отделении с достаточным числом прикроватных мониторов и автоматических дозаторов (перфузоров), то предпочтительны нимодипин и нифедипин. Являясь блокаторами кальциевых каналов, они обладают выраженным вазодилатирующим эффектом. Основная точка их приложения – миоциты стенки артериол. Особая тропность нимодипина к артериолам мозга, с нашей точки зрения, является надуманной. Расширяя периферические артериолы, указанные антагонисты кальция обеспечивают снижение АД, четко зависящее от дозы.

В то же время расширение периферических артериол может вызывать компенсаторную тахикардию, что не всегда желательно, у пациента с возможным поражением не только церебральных, но и коронарных сосудов. Казалось бы, рациональным в такой ситуации является подключение БАБ. Но наш опыт свидетельствует, что сочетание периферического вазодилататора и БАБ часто вызывает резкий сосудистый коллапс. С этой точки зрения безопаснее применение α-адреноблокатора и БАБ лабеталола. Этот препарат одновременно расширяет периферические сосуды за счет β-блокирующего эффекта и урежает сердечный ритм за счет блокады β-адренорецепторов. Очевидно, что такие свойства препарата иногда могут быть неудобны. Например, у больного уже редкий пульс за счет блокады β-адренорецепторов, а гипотензивный эффект не достигнут. В такой ситуации лабеталол можно «подкрепить» применением нимодипина или нифедипина. Приведем для примера протокол действий дежурного врача отделения нейрореанимации нашего центра.

- При частоте сердечных сокращений (ЧСС) более 90 уд/мин – лабеталол через перфузор. В 1 мл – 1 мг. Начальная скорость введения – 1 мл/ч. Далее – коррекция скорости введения до достижения необходимого уровня АД или ЧСС 60 уд/мин (что наступит раньше).
- При ЧСС 90 уд/мин и менее – нифедипин через перфузор. В 1 мл – 0,1 мг. Начальная скорость введения – 5 мл/ч. Далее – коррекция скорости введения до достижения необходимого уровня АД или ЧСС >90 уд/мин (что наступит раньше).
- При отсутствии нифедипина возможно использование нимодипина. В 1 мл – 0,2 мг. Начальная скорость введе-

ния – 5 мл/ч. Далее – коррекция скорости введения до достижения необходимого уровня АД или ЧСС >90 уд/мин (что наступит раньше).

- Если при использовании лабеталола не достигается необходимый гипотензивный эффект, но развивается брадикардия 60 уд/мин и менее, то к терапии подключают нифедипин или нимодипин.
- Если при использовании нифедипина или нимодипина не достигается необходимый гипотензивный эффект, но развивается тахикардия более 90 уд/мин, то к терапии подключают лабеталол.
- Только при отсутствии необходимого гипотензивного эффекта – дополнительное введение сульфата магния в виде 25% раствора с начальной скоростью 10 мл/ч (максимальная скорость введения – 25 мл/ч).

Данный протокол с успехом применяется на протяжении 3 лет. Однако в настоящее время появился еще один интересный препарат, который мы тоже относим к 1-й линии применения, – урапидил (Эбрантил). Эбрантил – это тоже блокатор периферических постсинаптических α₁-адренорецепторов. Но, кроме того, он является блокатором центральных серотонинергических рецепторов. Второе свойство препарата очень важно, поскольку оно обеспечивает предупреждение рефлекторной тахикардии, обусловленной вазодилатацией. Поскольку препарат сравнительно новый на отечественном рынке, рассмотрим, как его правильно использовать.

Эбрантил вводят вначале внутривенно струйно, затем – для поддержания эффекта – капельно. Стартовая доза для больных с инсультом – не менее 50 мг, которую при необходимости повторяют через 3–5 мин. Поддерживающая доза для капельного введения – 6–9 мг/ч. Подчеркнем, что наш опыт позволяет нам настаивать именно на таких дозах Эбрантила при лечении острого инсульта. Хотя в аннотации к препарату рассматриваются и меньшие дозы, они, вероятно, подходят для других клинических ситуаций. Удобно ли такое использование препарата? И да, и нет. С точки зрения предупреждения рефлекторной тахикардии – да. С точки зрения управляемости эффекта – нет, поскольку при наличии перфузора и монитора нимодипин или нифедипин являются более управляемыми. Это позиция реаниматолога. А с позиций врача скорой помощи, терапевта или невролога, удобнее гипотензивного препарата, чем Эбрантил, нет. Не стоит пробовать дозировать нимодипин, нифедипин или лабеталол через обычную инфузионную систему: обязательно будет избыточное снижение АД, вплоть до коллапса.

Почему остальные препараты находятся на 3-й и последующих линиях применения? Ответим коротко. Магния эффективна в 20–30% случаев. При применении эналаприла слишком медленно развивается эффект, и он не всегда достаточен. Дроперидол и клофелин не подходят из-за выраженного угнетения сознания больного. Нитроглицерин, как все нитраты, является в первую очередь венодилататором, во вторую – артериодилататором. Нарушение венозного оттока из полости черепа, симптомом которого является выраженная головная боль, – не лучший выбор для больного с инсультом. БАБ и салуретики, как гипотензивные средства при лечении острого инсульта, малоэффективны.

Заключение

Заключая лекцию, следует отметить, что лечение АГ при остром инсульте – сложная задача, требующая большого опыта врача и глубокого понимания патофизиологии. В то же время выявление современных гипотензивных препаратов делает эту проблему разрешимой. Особого внимания в этом отношении заслуживают антагонисты кальция и новый α-адреноблокатор с дополнительным центральным действием – урапидил (Эбрантил).

Вместо послесловия, или Ренессанс α -блокаторов в лечении АГ

24–26 мая 2012 г. в Санкт-Петербурге проходил симпозиум Европейского общества по АГ «Резистентная гипертензия», в рамках которого компанией «Никомед: в составе Такеда» был организован сателлитный симпозиум «Эбрантил: ренессанс α -блокаторов в лечении артериальной гипертензии». Председатель симпозиума – профессор кафедры неотложной медицины СЗГМУ им. И.И.Мечникова В.В.Руксин. На симпозиуме автором статьи был сделан доклад «Артериальная гипертензия при инсульте – друг или враг?», основные идеи которого отражены в настоящей лекции.

Было заслушано и выступление профессора Курта Хубера (Kurt Huber) – директора департамента кардиологии и неотложной медицины Wilhelminenhospital (Вена, Австрия), одного из создателей Рекомендаций Европейского общества АГ.

Проблема резистентной АГ, по данным Wilhelminenhospital, – это 10% от числа всех пациентов с АГ. По словам профессора К.Хубера, около 1/3 пациентов с резистентной гипертензией в Wilhelminenhospital вторым препаратом получают урапидил. Докладчик выделил несколько ключевых преимуществ Эбрантила: возможность комбинации практически с любым антигипертензивным препаратом 1-й линии, а также высокую эффективность, сопоставимую с «операцией последнего резерва» – симпатической денервацией почек при АГ. При возникновении гипертонического криза, особенно с поражением органов-мишеней, возможность применения тех или иных антигипертензивных препаратов жестко ограничена. Так, при кризе и поражении сердца или сосудов не рекомендован нифедипин, при поражении головного мозга опасно применение нитратов и нифедипина. Однако Эбрантил может быть использован и как препарат для купирования гипертонического криза. Другим, достаточно важным, ограничением является проблема комбинации лекарственных препаратов, так как добавление второго препарата в ряде ситуаций невозможно ввиду резкого усиления неблагоприятных эффектов. Но урапидил может комбинироваться с любым из рекомендуемых классов лекарственных препаратов. Выбор α -блокаторов ограничен лишь ортостатической гипотензией, их с осторожностью применяют при тяжелой сердечной недостаточности. При этом ситуации, когда преимущественное значение имеет применение α -блокаторов, встречаются очень часто: это гиперлипидемия, сахарный диабет и

нарушение толерантности к глюкозе, почечная недостаточность и гиперплазия предстательной железы. Для Эбрантила (урапидила) как препарата с двойным механизмом действия список сопутствующих заболеваний, при которых его назначение целесообразно, еще больше. Эбрантил показан при гипертрофии левого желудочка, хронической обструктивной болезни легких, сниженном симпатическом тоне. При этом в отличие от других α -блокаторов препарат не вызывает рефлекторной тахикардии. Одной из причин провала терапии резистентной гипертензии является выраженная активация симпатической нервной системы. В настоящее время последним средством лечения АГ остается катетерное разрушение симпатического сплетения почечных артерий. По данным Американского колледжа кардиологии, такая операция позволяет снизить АД у 100% пациентов через 36 мес. Таким же эффектом обладает Эбрантил – выключая периферическую, в том числе почечную иннервацию. В Wilhelminenhospital 1/3 всех пациентов с резистентной гипертензией вторым получают именно этот препарат.

Список использованной литературы

1. Ahmed N, Nasman P, Wablgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000; 31 (6): 1250–5.
2. Anderson CS, Huang Y, Wang JG et al. INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neuro*. 2008; 7 (5): 391–9.
3. Barer DH, Cruickshank JM, Ebrahim SB, Mitchell JR. Low dose beta blockade in acute stroke («BEST» trial): an evaluation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296 (6624): 737–41.
4. Broderick J, Connolly S, Zuccarello M et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update – A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007; 38: 2001–23.
5. Brott T, Lu M, Koibari R et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 1998; 29 (8): 1504–9.
6. Castillo J, Leira R, Garcia MM et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35 (2): 520–6.
7. Chamorro A, Vila N, Ascaso C et al. Blood pressure and functional recovery in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29 (9): 1850–3.
8. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. *Lancet* 1994; 344 (8916): 156–9.
9. Okumura K, Ohta Y, Maehara A et al. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. *J Hypertens* 2005 (6): 1217–23.
10. Vemmos KN, Tsiygoulis G, Spengos K et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med* 2004; 255 (2): 257–65.

— * —

Немедикаментозные методы лечения пациентов с артериальной гипертензией и бронхообструктивной патологией

К.А.Зыков¹, Л.Г.Ратова², О.Ю.Агапова¹, И.Е.Чазова²

¹ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, лаборатория пульмонологии;

²ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, отдел системных гипертензий, Москва

Резюме

В настоящее время отмечается высокая частота встречаемости пациентов с сочетанной патологией, в том числе больных артериальной гипертензией (АГ) и обструктивными заболеваниями легких, лечение которых представляет серьезную проблему для практикующих врачей. Немедикаментозное лечение, являясь важным отдельным компонентом комплексной терапии, может эффективно снижать вероятность развития и прогрессирования АГ, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА). К сожалению, на сегодняшний день немедикаментозному лечению уделяется мало внимания, сразу назначается медикаментозная терапия. Это происходит из-за слабой информированности врачей относительно эффективности немедикаментозных методов. В данном обзоре обсуждаются возможности разных методов немедикаментозной терапии у пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ и/или БА.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, немедикаментозная терапия.

Non-drug therapy in treatment of patients with arterial hypertension and obstructive pulmonary disease

KA.Zykov, LG.Ratova, O.Y.Agapova, IE.Chazova

Summary

The prevalence of patients with cardiorespiratory comorbidities is increasing. Treatment of patients with arterial hypertension (AH) and bronchoobstructive comorbidities (bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)) is a serious challenge for the physicians. Nonpharmacological interventions are the very important component of prevention and treatment of arterial hypertension (AH), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (BA). Unfortunately, nowadays not all physicians are using these methods in their practice because of lack of information about its efficacy. In this review the role of non-drug therapy in treatment at patients with arterial hypertension and COPD and/or BA is discussed.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, non-drug therapy.

Сведения об авторах

Зыков Кирилл Алексеевич – д-р мед. наук, рук. лаб. пульмонологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Ратова Людмила Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. системных гипертензий ФГБУ РКНПК

Агапова Ольга Юрьевна – мл. науч. сотр. лаб. пульмонологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова

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

Патологии сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем являются на сегодняшний день самыми распространенными заболеваниями. Онкологические, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хронические обструктивные заболевания легких (бронхиальная астма – БА, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ) в 70% случаев являются причиной смерти в Российской Федерации и других развитых странах [1]. В формировании структуры заболеваемости и смертности от патологии сердечно-сосудистой системы ведущую роль играют артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения. Это обусловлено как широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения России имеют повышенный уровень артериального давления – АД), так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска (ФР) основных ССЗ – инфаркта миокарда и мозгового инсульта, главным образом определяющих высокую смертность в РФ [2]. Таким образом, Россия относится к странам с наиболее высокой распространенностью АГ. При этом контролируют АД на целевом уровне всего лишь 23,2% пациентов [2]. Болезни органов дыхания занимают 4-е место среди причин смерти в нашей стране [3]. Крупные эпидемиологические исследования показали, что ХОБЛ характеризуется системными проявлениями и повышают риск развития ССЗ в 2–3 раза [4, 5].

В настоящее время отмечается высокая частота встречаемости пациентов с сочетанной патологией, в том числе с ССЗ и обструктивными заболеваниями легких, имеющая тенденцию к увеличению [6]. У больных АГ и с ишемической болезнью сердца (ИБС) сопутствующая легочная патология встречается в 15–30% случаев. Среди паци-

ентов с БА АГ выявляется в 34% случаев [5, 7]. При этом отмечено, что среди пациентов с БА распространенность АГ на 36% выше, чем у пациентов без бронхолегочной патологии [8]. При ХОБЛ в качестве коморбидных состояний на 1-м месте стоит АГ, увеличивая количество госпитализаций и смертность независимо от ХОБЛ [9]. ХОБЛ выявляется у каждого 4-го пациента с АГ в возрасте от 25 до 64 лет [10]. Среди пациентов с ХОБЛ АГ диагностировалась в 62,2% случаев, ИБС – в 27%, атеросклероз сонных артерий – в 43,6% и хроническая сердечная недостаточность – в 23,6% случаев [11]. Рост числа больных с сочетанием АГ и бронхообструктивной патологии обусловлен как повышением заболеваемости, так и увеличением гериатрической популяции больных, у которых данные патологии весьма распространены [5, 8]. Было показано, что частота АГ в сочетании с бронхиальной обструкцией нарастает с возрастом как у мужчин, так и у 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.

Из ряда эпидемиологических исследований известно, что ухудшение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности, как и основные кардиоваскулярные ФР. Продемонстрировано, что уменьшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на 10% увеличивало общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую – на 28%, риск развития ИБС – на 20% [12]. ССЗ являются основной причиной госпитализации пациентов с ХОБЛ в 42% случаев, тогда как респираторные осложнения – только в 14% [12]. Установлено превалирование госпитальной смертности над негоспитальной у пациентов с

ХОБЛ, основными причинами которой являлись пневмония, АГ, сердечная недостаточность и злокачественные новообразования (в основном рак легких) [13]. Лечение пациентов с коморбидными состояниями представляет не только медицинскую, но и важную экономическую проблему, так как на лечение больных старше 65 лет с двумя или более одновременно существующими заболеваниями расходуется до 90% всех средств системы здравоохранения [14].

Важен тот факт, что наличие ХОБЛ и/или БА ведет к недоназначению антигипертензивных препаратов (АГП) пациентам с АГ [15] и недостаточному использованию медицинской помощи в целом [16]. Возможно, это связано с тем, что у пациентов с большим количеством патологических состояний меньше времени и ресурсов, чтобы уделять должное внимание каждому из заболеваний.

Для лечения бронхолегочных заболеваний и ССЗ применяется широкий арсенал терапевтических и хирургических подходов. Однако лечение больных с сочетанием АГ и хронической обструктивной патологии легких остается серьезной проблемой, поскольку комбинация этих заболеваний приводит к значительному отягощению каждого из них [10, 17, 18], а применяемые бронхолитические препараты и АГП в ряде случаев обладают нежелательными эффектами, утяжеляющими течение коморбидной патологии. В связи с этим является актуальной задача использования имеющегося у врача арсенала немедикаментозных средств. Определенную сложность представляет выбор оптимальной схемы немедикаментозных воздействий, так как практически отсутствуют качественные сравнительные исследования, дающие информацию о том, какие воздействия (или их комбинация) обладают наибольшей эффективностью у пациентов с сочетанной патологией.

Цели лечения АГ, БА и ХОБЛ идеологически совпадают, поэтому основную задачу лечения пациентов, имеющих сочетанную патологию в виде АГ и бронхообструктивных заболеваний, можно определить как поддержание контроля заболеваний, предотвращение обострений, снижение риска развития осложнений и смерти от них, предупреждение прогрессирования заболеваний, улучшение статуса здоровья и качества жизни пациентов. Все это должно достигаться назначением терапии с минимальными побочными эффектами.

После оценки состояния пациента вырабатывается индивидуальная тактика его ведения с учетом наличия коморбидной патологии. Важнейшим ее аспектом является решение о целесообразности и выборе медикаментозной терапии. При этом необходимо учитывать, что у части пациентов с бронхообструктивной патологией устранение бронхообструкции в ряде случаев может приводить к нормализации АД. Тем важнее определить, кому из пациентов с АГ необходимо сразу начинать медикаментозную терапию АГ, а кому допустимо ограничиться изменением образа жизни (ОЖ) в течение нескольких недель, сосредоточившись на терапии БА или ХОБЛ. При определении показаний к антигипертензивной терапии следует учитывать степень сердечно-сосудистого риска (ССР) и величину АД. Степень ССР служит основным показанием для назначения АГП [19]. При этом у пациентов с бронхообструктивной патологией и АГ 1–2-й степени тяжести (АД 140–179/90–109 мм рт. ст.) при низком и среднем риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО) допустимо не назначать сразу лекарственную терапию по поводу АГ, а ограничиться изменением немедикаментозными методами лечения на несколько недель с последующей оценкой величины АД после купирования обструкции бронхов, и лишь при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию. Проведение адекватной бронхолитической и противовоспалительной терапии ХОБЛ и/или БА повышает вероятность достижения целевого уровня АД без применения АГП.

Важно понимание того, что у пациентов с коморбидной патологией, даже если существует необходимость назначения лекарственной терапии, необходимо максимально использовать немедикаментозные методы, повышая эффек-

тивность терапии и достигая целевого результата, применяя меньшие дозировки препаратов, снижая таким образом вероятность развития побочных эффектов.

Немедикаментозное лечение пациентов с АГ и ХОБЛ и/или БА

Для пациентов с АГ и сочетанной бронхообструктивной патологией одним из ключевых звеньев лечения является достижение понимания больным природы его заболеваний, ФР его прогрессирования, необходимости тесной кооперации с лечащим врачом для достижения оптимального состояния здоровья.

Образование – один из составных компонентов реабилитационных программ. Образовательные программы должны включать:

- 1) базисные сведения о природе заболеваний;
- 2) определение целей терапии;
- 3) принципы основных подходов к терапии;
- 4) обсуждение важности плановых визитов к врачу;
- 5) обсуждение важности исключения влияния ФР;
- 6) обсуждение важности соблюдения плана физических упражнений;
- 7) обучение методам самоконтроля;
- 8) обсуждение возможных побочных эффектов терапии при АГ и бронхообструктивной патологии;
- 9) обучение и проверку правильности использования ингаляторов у пациентов с ХОБЛ и/или БА;
- 10) показания для обращения за медицинской помощью;
- 11) тактику поведения при потере контроля над заболеванием;
- 12) при необходимости – составление индивидуализированного письменного плана лечения.

Поддержание контакта с пациентами улучшает результаты лечения. Так, например, при наличии более частых контактов с медицинским персоналом и персонального плана лечения в течение стабильного периода ХОБЛ, согласно опросникам, снижается время, требующееся пациенту для восстановления до прежнего уровня после обострения [20]. Существуют данные о том, что индивидуализированные письменные планы помогают пациентам с БА вносить коррективы в их лечение при изменении контроля заболевания, основываясь на жалобах и/или данных пиковой скорости выдоха [21, 22]. При этом итоги исследований, посвященных эффективности данного подхода, не позволяют сформировать окончательное заключение относительно целесообразности его применения абсолютно у всех пациентов (учитывая малое количество исследований и различия результатов). Возможно, это связано с тем, что применяемые формы таких планов значительно различаются, они не могут сравниваться напрямую и имеют разную эффективность [23]. Максимальная эффективность индивидуализированных письменных планов отмечена при применении комплексного подхода, заключающегося в обучении пациентов, самоконтроле, регулярном общении с врачом и наличии персонального плана лечения (уровень доказательности А) [3]. Внедрение мобильных форм контроля БА, основанных на использовании компьютеров, сотовых телефонов, в настоящий момент не продемонстрировало большей эффективности по сравнению со стандартными методами контроля в соответствии с существующими руко-

водствами как с клинической, так и экономической точки зрения (уровень доказательности В) [24].

Рекомендации по изменению ОЖ должны даваться всем пациентам, имеющим АГ или высокое нормальное АД [19], ХОБЛ, БА, и этому должно уделяться особое внимание. При проведении медикаментозной терапии мероприятия по изменению ОЖ позволяют благоприятно повлиять на имеющиеся ФР, уменьшить потребность в АГП и снизить их дозы, что особенно важно для пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ и/или БА. Поэтому всем пациентам следует давать рекомендации по коррекции ОЖ в зависимости от имеющихся ФР. При этом необходим мониторинг состояния пациента для контроля достижения целей терапии, который должен включать в себя оценку наличия ФР, мониторинг прогрессирования болезни, эффективность лечения и наличие побочных эффектов, историю обострений и оценку коморбидной патологии. Необходимо предоставить пациенту общие рекомендации по коррекции ОЖ, включая диету. Также важно убедить больного, что дозированные физические упражнения безопасны и необходимы для его лечения.

Выявление и устранение ФР крайне важно как при АГ, так и при ХОБЛ или БА. Бронхообструктивные заболевания и АГ имеют ряд общих ФР, основным из которых является курение. Патогенетический механизм, объединяющий АГ, ХОБЛ и БА, – это активация системного воспалительного ответа, участвующего в формировании клинических проявлений заболеваний. **Отказ от курения** чрезвычайно важен для всех больных вне зависимости от тяжести болезни (уровень доказательности А).

Основные позиции практических рекомендаций по отказу от курения следующие [25]:

1. Табачкозависимость – хроническое состояние, требующее лечения до тех пор, пока не будет достигнут долговременный отказ от табака.
2. Созданные эффективные методы лечения табачной зависимости должны предлагаться всем курильщикам.
3. Ход лечения от табачной зависимости должен отмечаться на каждом визите.
4. Рекомендации по прекращению курения должны даваться на каждом визите.
5. Фармакотерапия табачной зависимости (варениклин, бупропион, никотинзаместительная терапия) должна назначаться при отсутствии противопоказаний.

Лечение табачной зависимости экономически и клинически эффективно. У пациентов с АГ необходимо учитывать, что никотин оказывает прессорное действие и снижает эффективность АГП. Продемонстрировано, что у курильщиков снижается ответ на применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), таким образом, данным пациентам требуется повышать дозировки препаратов [3], что увеличивает риск развития побочных эффектов.

Снижение контакта пациента с поллютантами и выявленными аллергенами также может быть непростой задачей, но это необходимо особенно пациентам с БА или ХОБЛ.

Изменение ОЖ также включает в себя **изменение режима питания** (увеличение потребления растительной пищи, калия, кальция и магния с уменьшением потребления животных жиров и поваренной соли до 5 г/сут), снижение потребления алкогольных напитков (менее 30 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин). Ожирение в 2 раза увеличи-

Эффективность основных методов немедикаментозной коррекции АД

| Метод | Эффективность в снижении САД |
|----------------------------------|------------------------------|
| Снижение массы тела | 5–20 мм рт. ст. на -10 кг |
| Низкокалорийная диета | 8–14 мм рт. ст. |
| Ограничение поваренной соли | 2–8 мм рт. ст. |
| Аэробная ФН | 4–9 мм рт. ст. |
| Ограничение потребления алкоголя | 2–4 мм рт. ст. |

Примечание. САД – систолическое АД.

вает риск развития АГ, поэтому снижение массы тела у больных АГ в настоящее время рассматривается как один из мощных факторов, способствующих нормализации АД. Во многих исследованиях была доказана клиническая эффективность снижения избыточной массы тела. Однако эффективность разных диет при ожирении невысока, достигнутое при их соблюдении уменьшение массы тела кратковременно, а препараты, которые использовались для снижения массы тела, имели многочисленные побочные эффекты. В настоящее время в нашей стране для этой цели может назначаться только орлистат. В нескольких исследованиях была продемонстрирована возможность снижения АД при модификации диеты [26, 27], особенно при ее обогащении полиненасыщенными жирными кислотами. Соблюдение простейших диетических рекомендаций в виде снижения потребления натрия с пищей, увеличения потребления овощей и фруктов с уменьшением потребления животных жиров способствовало снижению АД и улучшало показатели липидного и углеводного обмена в исследовании DASH [28]. Антигипертензивный эффект ограничения потребления поваренной соли хорошо известен и доказан в многочисленных исследованиях с применением низкосолевой диеты. Однако необходимо учитывать, что значительное сокращение натрия в пище может увеличить активность ренина и секрецию альдостерона, повысить инсулинорезистентность и симпатическую активность. Таким образом, влияние ограничения употребления натрия не может быть объяснено воздействием на какой-либо отдельный механизм повышения АД и является следствием множества противоречивых эффектов. В 23 наблюдательных исследованиях (более 360 тыс. пациентов и 26 тыс. сердечно-сосудистых конечных точек) ограничение потребления натрия привело к противоречивым результатам. В одном исследовании сокращение потребления натрия менее 4,5 г/сут привело к увеличению риска развития ССО. В другом риск ССО был ниже у пациентов, употреблявших 3,8 г/сут, по сравнению с теми, кто употреблял 5,3 г/сут. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью потребление натрия 1,8 г/сут увеличивало смертность по сравнению с теми, кто употреблял 2,8 г/сут. На основании многочисленных исследований было показано наличие J-кривой между потреблением натрия и риском ССО. Употребление натрия менее 2,5 г/сут и более 6,0 г/сут связано с увеличением риска ССО и не рекомендуется пациентам с АГ [29]. Наибольший эффект низкосолевой диеты выявлен у лиц пожилого возраста, что особенно актуально для пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ и/или БА, так как частота развития этой сочетанной патологии существенно увеличивается с возрастом. Умеренное снижение потребления соли до 6 г/сут (натрия – до 2,4 г/сут) необходимо и легко достижимо пациентом, если он ограничит потребление продуктов с высоким содержанием соли и жиров, таких как чипсы, соленый арахис, готовое мясо, колбасы, сыры, уменьшит использование соли при приготовлении пищи на 50% и не будет дополнительно досаливать пищу при употреблении.

Увеличение потребления калия с пищей может способствовать снижению АД. Показана обратная зависимость между количеством калия в пище и величиной АД [30]. Увеличение потребления калия с пищей приводило к снижению АД на 3,1/ 1,9 мм рт. ст. [31]. Вероятность снижения АД выше у лиц пожилого возраста и на фоне ограничения потребления поваренной соли. В настоящее время недостаточно клинических данных для окончательного вывода о возможности использования магния с антигипертензивной целью. Однако в некоторых исследованиях была показана зависимость между низким содержанием магния в пище и более высоким АД [32], а также снижение АД на фоне приема магния. Дополнительный прием магния можно рекомендовать больным АГ в сочетании с БА, так как существуют свидетельства, полученные на небольшом числе пациентов, что прием магния в течение 6 мес приводил к снижению

реакции на метахолин, повышению контроля БА и качества жизни [33].

При наличии ХОБЛ диета пациента должна быть сбалансированной и полноценной [34]. При БА ситуация несколько иная: контроль заболевания достигается труднее у пациентов с ожирением [35–37], ответ при ИГКС у них снижен [38]. При этом необходимо учитывать, что респираторная симптоматика у пациентов с ожирением может имитировать БА, поэтому необходимо при постановке диагноза у таких больных опираться на результаты объективных методов исследования (спирометрия) [39]. Снижение массы тела у пациентов с БА приводит к улучшению контроля заболевания, улучшению функции легких и уменьшает потребление медикаментов [40, 41], таким образом снижая вероятность развития побочных эффектов при наличии АГ.

Важным компонентом немедикаментозной терапии является **дозированная физическая нагрузка** (ФН), которая помогает снизить АД и уменьшить риск развития ССО. Положительное влияние ФН на снижение риска ССО обусловлено нормализацией активности симпатoadrenalовой системы, снижением массы тела, меньшей частотой курения, улучшением показателей липидного и углеводного обмена, лучшей перфузией тканей, повышением устойчивости к психологическому стрессу и положительным влиянием на процесс ремоделирования сердца и сосудов [42]. Анализ влияния разных видов ФН на величину АД показал, что статические (изометрические) упражнения противопоказаны больным АГ, так как они вызывают значительное повышение АД. Поэтому больным АГ рекомендуются регулярные изотонические аэробные (динамические) ФН по 30–40 мин не менее 4 раз в неделю.

Эффективность немедикаментозных методов лечения АГ для снижения АД была доказана в клинических исследованиях, однако их долговременная эффективность была неизвестна. В недавно закончившемся исследовании 825 пациентам с АГ давались повторные немедикаментозные рекомендации по изменению ОЖ, включавшие в себя соблюдение низкокалорийной диеты с низким содержанием соли и увеличение физической активности. Критерием эффективности было снижение АД при соблюдении рекомендаций врача. Длительность наблюдения составила 23,1±8,4 мес. Соблюдение низкокалорийной диеты с низким содержанием соли привело к снижению АД на 6,6/2,0 мм рт. ст. ($p<0,001/0,045$) и лучшему контролю АД у пациентов, соблюдавших диетические рекомендации. У пациентов, не приверженных выполнению рекомендаций врача, АД снизилось на 5,1/2,1 мм рт. ст. ($p=0,003/0,02$). Увеличение физической активности не повлияло на величину АД и достижение его целевого уровня [43].

У пациентов с БА при ФН может развиваться бронхоспазм, поэтому часто у них снижена толерантность к ФН вследствие уменьшения повседневной активности. Анализ имеющихся данных показывает, что физические тренировки у пациентов с БА увеличивают кардиореспираторную выносливость и хорошо переносятся больными, поэтому при стабильном течении БА целесообразно рекомендовать физические упражнения без опасений развития ухудшения состояния [44].

При ХОБЛ крайне важны ФН и проведение реабилитационных программ. Чем больше продолжительность программы, тем лучше достигается результат (минимально в течение 6 нед) [45, 46]. Доказательная база эффективности изолированных физических упражнений при ХОБЛ, к сожалению, мала и основана на результатах применения комплексных реабилитационных программ (в которых физические упражнения обладают наибольшей эффективностью). Однако роль физических упражнений в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистой патологии позволяет настоятельно рекомендовать ежедневные ФН. При отсутствии возможности участия в полноценной реабилитационной программе целесообразно рекомендовать пациенту с ХОБЛ как ми-

нимум ежедневную ходьбу в течение 20 мин. Несмотря на то, что требуется уточнение критериев отбора пациентов для участия в реабилитационных программах при ХОБЛ, у всех пациентов с данной патологией улучшается переносимость ФН, уменьшаются одышка и слабость. В нескольких исследованиях отмечен положительный эффект уже 1-го курса легочной реабилитации у пациентов с одышкой (MRC>1) и обострениями ХОБЛ. Положительный эффект убывает после окончания реабилитационной программы, но, если пациент в домашних условиях продолжает выполнять упражнения, его статус здоровья остается большим, чем до начала реабилитации [34].

К сожалению, в настоящее время многие врачи считают, что снижение риска АД и ССО у больных АГ возможно только при проведении медикаментозной терапии АГ [47]. Однако немедикаментозное лечение АГ также приводит к снижению АД. Эффективность разных подходов приведена в таблице [48].

При лечении пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ особую сложность представляет ведение больных с хронической дыхательной недостаточностью. При ее наличии назначение **длительной оксигенотерапии** (более 15 ч в сутки) увеличивало выживание пациентов с ХОБЛ [49]. Показаниями к данной терапии являются PaO₂ ниже 7,3 кПа (55 ммHg) или SaO₂ ниже 89%, с наличием или отсутствием гиперкапнии, подтвержденные дважды за период 3 нед, или PaO₂ между 7,3 кПа (55 ммHg) и 8,0 кПа (60 ммHg), если есть свидетельства легочной гипертензии, сердечной недостаточности с периферическими отеками или полицитемии (гематокрит более 55%). Учитывая, что у ряда пациентов АД снижается после устранения гипоксии и уменьшения бронхоспазма, целесообразно мониторировать уровень АД после назначения долгосрочной оксигенотерапии.

С формальной точки зрения к немедикаментозным относятся следующие методы лечения АГ: эндоваскулярная радиочастотная денервация почечных артерий и электрическая стимуляция каротидного синуса. В ряде исследований были показаны их эффективность и безопасность, однако в настоящее время они применяются только для лечения пациентов с резистентной АГ и недоступны в повседневной практике лечащих врачей, поэтому в настоящей статье нами не рассматривались.

Таким образом, имеется целый ряд немедикаментозных методов терапии, индивидуальное применение которых у конкретного пациента может повысить эффективность лечения сочетанной патологии.

Заключение

В настоящее время с повышением качества диагностики и лечения улучшилось выявление пациентов с АГ в сочетании с бронхообструктивной патологией. Несмотря на имеющийся значительный арсенал медикаментозных возможностей, в практической деятельности необходимо учитывать, что увеличение количества принимаемых средств повышает риск развития побочных эффектов, а применение некоторых препаратов может ухудшить течение сочетанной патологии. Таким образом, отказ врача от возможностей, которые предоставляют немедикаментозные методы лечения АГ и бронхообструктивной патологии, является неоправданным расточительством. Данные методы должны включать в себя обучение пациента, исключение ФН, предоставление рекомендаций по изменению ОЖ, включая коррекцию диеты, применение дозированных ФН. Желательно проведение полноценных реабилитационных программ для пациентов с сочетанной патологией. При необходимости целесообразно составление письменного плана лечения. Важно, чтобы при применении немедикаментозных методов терапии лечащий врач был постоянно в контакте с пациентом, поддерживая его приверженность данным рекомендациям, так как затраченное время сторицей окупится

увеличением эффективности лечения, снижением потребности в лекарственных препаратах у ряда пациентов и, соответственно, снижением риска развития побочных эффектов от принимаемых медикаментов. В настоящее время требуются качественно организованные клинические исследования на целевой группе пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ и/или БА для определения основных подходов к разработке индивидуализированных комплексных планов немедикаментозной терапии у каждого конкретного пациента, что, несомненно, будет способствовать повышению качества лечения.

Литература

1. World Health Organization 2011. Reprinted 2011. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global status report on noncommunicable diseases 2010.
2. Шальнова С., Кукушкин С., Маноюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач.* 2009; 12: 39–42.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Update Dec 2011.
4. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59 (7): 574–80.
5. Sin DD, Wu L, Man SFP. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127 (6): 1952–9.
6. Бронхиальная астма. Руководство для врачей (формулярная система). Пульмонология. 2004; 206–41.
7. Кароли НА, Ребров АП. Эндотелиальная дисфункция у больных бронхиальной астмой с хроническим легочным сердцем. *Рос. мед. журн.* 2002; 4: 22–4.
8. Dogra S, Ardem C, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J Asthma* 2007; 44: 849–54.
9. Perera PN, Armstrong EP, Sherrill DL, Skrepnek GH. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality. *COPD* 2012; 9 (2): 131–41.
10. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–9.
11. Кароли НА, Ребров АП. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009; 4: 9–16.
12. Antonisen NR, Comett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
13. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005; 128 (4): 2005–11.
14. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med* 2002; 162 (20): 2269–76.
15. Wang PS, Avorn J, Brookhart MA et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension* 2005; 46 (2): 273–9.
16. Druss BG, Marcus SC, Olsson M, Pincus HA. The most expensive medical conditions in America. *Health Aff (Millwood)* 2002; 21: 105–11.
17. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128: 2099–107.
18. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204–12.
19. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
20. Agusti A, Thomas A. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3 (6): 478–81.
21. Fishwick D, D'Souza W, Beasley R. The asthma self-management plan system of care: what does it mean, how is it done, does it work, what models are available, what do patients want and who needs it? *Patient Educ Couns* 1997; 32 (Suppl. 1): S21–33.
22. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004; 59 (2): 94–9.
23. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F et al. NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138 (1): 24–32.
24. Di Fazio I, Franzoni S, Frisoni GB et al. Predictive role of single diseases and their combination on recovery of balance and gait in disabled elderly patients. *J Am Med Dir Assoc* 2006; 7 (4): 208–11.
25. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 283: 3244–54.
26. Appel L, Moore T, Obarzanek E et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117–24.

27. The Australian therapeutic trial in mild hypertension: report by the Management Committee. *Lancet* 1980; 1: 1261–7.
28. Labarthe Darwin and Ayala Carma – Non Drug interventions in hypertension, prevention and control. *Cardiol Clin* 2002; 20: 249–63.
29. Alderman MH, Cohen HW. Dietary sodium intake and cardiovascular mortality: controversy resolved? *Am J Hypertens* 2012; 25 (7): 727–34.
30. MacGregor GA, Smith SJ, Marcandu ND et al. Moderate potassium supplementation in essential hypertension. *Lancet* 1982; 2: 567–70.
31. Whelton PK, He J, Cutler JA et al. Effects of oral potassium on blood pressure. *Meta-analysis of randomized controlled clinical* JAMA 1997; 277: 1624–32.
32. Stamler J, Caggiula AW, Grandits GA. Relation of body mass and alcohol, nutrient, fibre and caffeine intakes to blood pressure in the social intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Suppl.): S338–65.
33. Kazaks AG, Uriu-Adams JY, Albertson TE et al. Effect of oral magnesium supplementation on measures of airway resistance and subjective assessment of asthma control and quality of life in men and women with mild to moderate asthma: a randomized placebo controlled trial. *J Asthma* 2010; 47 (1): 83–92.
34. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Update Dec 2011.
35. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P et al. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006; 61 (1): 79–84.
36. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M et al. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2006; 100 (4): 648–57.
37. Dixon AE, Shade DM, Coben RI et al. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma. *J Asthma* 2006; 43 (7): 553–8.
38. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007; 101 (11): 2240–7.
39. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP et al. Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008; 179 (11): 1121–31.
40. Eneli IU, Skybo T, Camargo CA Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax* 2008; 63 (8): 671–6.
41. Aaron SD, Fergusson D, Dent R et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004; 125 (6): 2046–52.
42. Duncan J, Hagan R, Upton J et al. The effects of an aerobic exercise program on sympathetic neural activity and blood pressure in mild hypertensive patients. *Circulation* 1983; 68 (4 Pt. 2): 285.
43. Riegel G, Moreira LB, Fuchs SC et al. Long-Term Effectiveness of Non-Drug Recommendations to Treat Hypertension in a Clinical Setting. *Am J Hypertens*. 2012 Jul. doi: 10.1038/ajh.2012.103.
44. Cbandratilleke MG, Carson KV, Picot J. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD001116.
45. Bebnke M, Taube C, Kirsten D et al. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94: 1184–91.
46. Finnerty JP, Keeping I, Bullough I et al. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001; 119: 1705–10.
47. Kaplan N. Non-drug treatment of hypertension. *Ann Int Med* 1985; 102: 359–73.
48. Руководство по артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика, 2006; 559–80.
49. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010; 138: 179–87.

— * —

Особенности факторов риска, механизмов развития, клинического течения и поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией молодого возраста

И.М.Чернова¹, М.М.Лукьянов², С.Е.Сердюк², С.А.Бойцов²

¹ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва;

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

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) во всем мире остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, поскольку имеет широкое распространение среди взрослого населения, в том числе у лиц молодого возраста. Факторы сердечно-сосудистого риска, выявляющиеся в детском и подростковом возрасте, играют важную роль в развитии АГ, поражения органов-мишеней (ПОМ) и являются предикторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений во взрослом возрасте. В настоящем обзоре обобщены данные отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению особенностей факторов сердечно-сосудистого риска, механизмов развития, клинического течения и ПОМ у лиц молодого возраста с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы сердечно-сосудистого риска, поражение органов-мишеней, лица молодого возраста.

Features of the risk factors, mechanisms of development, clinical manifestations and target organ damage in young hypertensive patients

I.M.Chernova, M.M.Loukianov, S.E.Serdjuk, S.A.Boytsov

Summary

Arterial hypertension (AH) is one of the most significant health and social problems of humanity because of high prevalence among the adult population, including young adults. Cardiovascular risk factors appeared in childhood and adolescence have an important significance in the development of AH, target organ damage and they are predictors of cardiovascular complications in adulthood. This paper is a review of Russian and international studies devoted to investigation of cardiovascular risk factors, mechanisms of development, clinical manifestations and target organ damage in young adults with AH.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk factors, target organ damage, young adults.

Сведения об авторах

Чернова Ирина Михайловна – аспирант ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: chem_84@mail.ru

Лукьянов Михаил Михайлович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

Сердюк Светлана Евгеньевна – канд. мед. наук, старш. науч. сотр. ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

Бойцов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

Артериальная гипертензия (АГ) во всем мире остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Понятие АГ подразумевает синдром повышения артериального давления (АД) при гипертонической болезни (ГБ) и симпатоматических АГ. Под ГБ принято понимать хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является синдром АГ, не связанный с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными причинами (симптоматические АГ). Медико-социальная значимость данной патологии обусловлена как широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения РФ имеют повышенный уровень АД), так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска (ФР) развития основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), главным образом определяющих высокую смертность, а также приводящих к стойкой утрате трудоспособности вследствие инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта [1, 2].

Помимо широкой распространенности данного заболевания среди взрослого населения, важным социально-эпидемиологическим аспектом является выявление АГ у лиц молодого возраста. Так, среди мужчин в возрасте до 30 лет АГ, по данным разных авторов, регистрируется у 4,8–10,4% населения, среди молодых женщин – несколько реже (1,6–7,3%). Доказано влияние АГ, диагностированной в юном возрасте, на частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертность в будущем. [3–5].

По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», осведомленность больных о наличии заболевания составляет 83,9–87,1%, антигипертензивные препараты принимают 69,5% боль-

ных, из них эффективно лечатся 27,3% пациентов [1]. Среди лиц моложе 35 лет отмечается низкий уровень информированности о наличии у них повышения уровня АД, а постоянную гипотензивную терапию получают лишь отдельные лица [6]. Социальную значимость проблемы обуславливает постоянно растущая смертность от ССЗ у лиц молодого возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 10–20 лет смертность от ССЗ среди молодого населения планеты (до 31 года) возросла на 5–15%, а в нашей стране число умерших от ССЗ молодых людей в возрасте 20–29 лет увеличилось с 1991 по 2007 г. в 2,6 раза [7].

АГ является полиэтиологическим и полипатогенетическим заболеванием. К факторам, играющим важную роль в возникновении и развитии АГ у лиц молодого возраста, относят возраст, пол, курение, стресс, наследственную предрасположенность, низкую физическую активность, избыточную массу тела, нарушения углеводного, липидного и пуринового обменов.

Особенности механизмов развития АГ в разных возрастных группах

За последнее время накоплено значительное количество данных о патогенезе АГ, что, однако, усложняет возможность их связи в единую «патологическую цепочку». Механизмы регуляции кровообращения, в частности АД, чрезвычайно сложны, и сбои в этой системе на разных уровнях могут привести к одному конечному результату – повышению АД [8]. Комплекс различных факторов контролирует АД у человека, что, по определению академика П.К.Анохина, составляет функциональную систему. Эта система поддерживает постоянство АД по принципу саморегуляции. В основе современных представлений о регуляции АД

лежат результаты многочисленных исследований. Механизмы регуляции АД условно могут быть разделены на гемодинамические факторы, которые непосредственно формируют гидродинамическое давление, и собственно регуляторные механизмы (нервные и гуморальные), меняющие его уровень в зависимости от обстоятельств [9].

Гемодинамический механизм возникновения АГ складывается из трех основных компонентов: повышения общего периферического сопротивления сосудов, минутного объема кровообращения и объема циркулирующей крови, величина которых в значительной мере определяется активностью симпатической вегетативной нервной системы (ВНС). Усиление активности симпатической нервной системы может привести к повышению АД вследствие разных механизмов (путем повышения сердечного выброса, вазоконстрикции резистивных сосудов, повышения реабсорбции натрия) и наблюдается преимущественно у молодых лиц на начальных стадиях болезни [10, 11].

О различии в причинах возникновения и поддержания высокого уровня АД у пациентов разных возрастных групп свидетельствует анализ морфологических, функциональных, биохимических и молекулярно-генетических параметров. Так, в молодом возрасте (до 30 лет) у мужчин основной их особенностью является гиперактивация симпатико-адреналовой системы или гораздо реже встречающееся, по всей видимости, обусловленное генетически предопределенными особенностями ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) раннее ремоделирование резистивных сосудов и сердца. У женщин гипертензия в этом возрасте встречается значительно реже. Для них характерно наличие дисфункции почечных канальцев (сниженный натрийурез), развивающейся, вероятно, вследствие либо генетических особенностей, либо нередкой для молодых женщин инфекции мочевых путей. Также часто у молодых женщин, больных АГ, встречается дисфункция эндотелия, по всей видимости, ассоциированная с курением.

К настоящему моменту накопилось значительное количество клинических и экспериментальных данных, позволяющих считать, что в возникновении АГ у молодых людей немаловажную роль играют психоэмоциональные факторы, что связано с состоянием ВНС, выражающимся синдромом вегетативной дисфункции с преобладанием симпатикотонии [9, 12]. Избыточная реактивность на психоэмоциональное напряжение является важным маркером развития стойкой АГ [13]. В формировании АГ важное значение имеет особый тип эмоциональных переживаний, поведенческих особенностей – «тип А», или стресс-коронарный профиль. Доказана взаимосвязь выраженности «типа А» с частотой развития гипертензии и ИМ [14].

У людей более старшей возрастной группы (после 35 лет) основной причиной увеличения частоты АГ является клиническое формирование метаболического кардиоваскулярного синдрома со всеми присущими ему признаками нарушения жирового и углеводного видов обмена. Если рассматривать наиболее вероятные причины дальнейшего роста распространенности АГ по мере увеличения возраста человека (старше 50 лет), то следует указать атеросклероз аорты и крупных артерий, ренопаренхиматозные факторы, а также хроническую сосудисто-мозговую недостаточность. По всей видимости, вероятность дебюта эссенциальной гипертензии, имеющей генетически обусловленный нейроэндокринный дисбаланс, в этом возрасте уже маловероятна [15].

Факторы сердечно-сосудистого риска, влияющие на развитие АГ

По данным популяционных исследований, проведенных в том числе и в нашей стране, АГ среди детей и подростков наблюдается в зависимости от возраста и избранных критериев у 2,4–18% [16]. Актуальным является вопрос о дальнейшей судьбе АГ у детей и подростков. Дли-

тельные катамнестические наблюдения у нас в стране показали, что АД остается повышенным у 33–42% подростков, из них у 17–25% АГ приобретает прогрессирующее течение [17]. Была выявлена прямая зависимость между уровнем АД в детском и подростковом возрасте и уровнем АД у взрослых [18]. Анализ возрастной динамики показал, что прирост распространенности АГ у детей 7–17 лет увеличивается по мере взросления от 3,9 до 14,3%, а у взрослых лиц молодого возраста к 29 годам возрастает до 18,4% [4, 19, 20]. Если в детском возрасте по крайней мере однократно наблюдалось повышение систолического АД (САД) выше уровня, соответствующего 90-му перцентилю, вероятность наличия повышенного уровня САД во взрослом возрасте составляет 24% [21].

Кроме того, в ряде исследований проведена оценка зависимости частоты развития АГ от пола. Так, результаты исследования ЭПОХА (2003 г.) показали, что в возрасте 20–29 лет женщины страдали АГ в 1,6% случаев, мужчины – в 4,8%, что доказывало более частую встречаемость АГ у мужчин в молодом возрасте [5]. Также выявлена слабая взаимосвязь пола с уровнем САД и диастолического АД (ДАД). Коэффициент корреляции для САД составил 0,39 у мужчин по сравнению с 0,38 у женщин, тогда как для ДАД – 0,29 против 0,26 соответственно [18]. По данным других работ, достоверных различий уровня АД у мужчин и женщин с АГ выявлено не было [22]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы помочь объяснить различия взаимосвязи пола и уровня АД у детей и взрослых.

В ряде работ показано возникновение АГ в результате сложного взаимодействия факторов наследственности, семейной среды и внешних обстоятельств. Распространенность АГ значительно выше в семьях, члены которых страдают АГ, по сравнению с семьями здоровых людей [23]. Влияние наследственности на возникновение АГ является у 20–40% больных этой патологией. Риск возникновения АГ у детей при наличии ее у одного из родителей равен 27%, при болезни обоих родителей увеличивается до 50%. Кроме того, частота возникновения АГ связана с половой принадлежностью детей: при болезни одного родителя АГ развивалась у мальчиков в 1,9, а у девочек в 2,4 раза чаще, чем в контрольной группе; при болезни обоих родителей – соответственно в 3,9 и 6,2 раза чаще [24].

Наибольший прогресс в понимании роли наследственной предрасположенности к АГ достигнут при изучении генотипов РААС, где продемонстрировано наличие полиморфизма генов ее компонентов. По данным морфологических, функциональных и биохимических исследований, у больных АГ выделяют три возрастные группы: младшая – до 35 лет, средняя – от 35 до 48 лет и старшая группа – старше 48 лет. У больных моложе 35 лет генотип DD гена ACE встречался в 33,9% случаев, у больных 35–48 лет – в 44,4%, а у больных старше 48 лет – всего в 19,1% случаев [25]. По данным С.А.Бойцова и соавт. (2001 г.), у молодых мужчин с АГ преобладающими являются генотип DD (46%) гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и генотип AC (54%) гена АТР1, а также обнаруживаются наиболее выраженные изменения со стороны органов-мишеней [26]. Представленные данные позволяют сделать вывод, что носительство генотипа DD гена АПФ и гена АТР1 генотипа CC может рассматриваться как ФР развития АГ, причем именно в возрасте до 35 лет [15]. Следует отметить, что генетические факторы не всегда приводят к развитию АГ. Влияние эффектов генов на уровень АД в значительной мере модифицируется такими факторами, как стресс, потребление поваренной соли, алкоголя, ожирение, низкая физическая активность и курение [3, 27, 28].

Стресс и отрицательные эмоции могут способствовать развитию АГ [29]. Этот вариант АГ, связанный с высокой интенсивностью нейрогуморальных механизмов и частотой дисфункции ВНС, преимущественно встречается у лиц молодого и юношеского возраста. У людей, предрасположенных к развитию АГ, неоднократное стрессо-

вое повышение АД может перейти в хроническое заболевание – ГБ [30].

Общеизвестно, что курение повышает риск развития ССЗ. В последние годы наблюдается отчетливая тенденция к уменьшению возраста, с которого начинается регулярное табакокурение: среди молодежи курят до 23% лиц в возрасте 15–24 лет и до 30% лиц в возрасте 25–34 лет [31]. Последние данные канадских ученых показывают, что в возрасте 15–17 лет курят около 25% девушек и до 19% молодых людей, а к 19 годам данные показатели сравниваются до 31%. Кроме того, отмечено различие в количестве выкуриваемых сигарет в день: молодые люди выкуривают на 17% больше, чем девушки, и имеют большую склонность к быстрому увеличению количества выкуриваемых сигарет [32].

Доказано, что одним из ФР развития АГ является низкая физическая активность. Результаты проспективных исследований показывают, что у физически неактивных лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, риск развития АГ на 20–50% выше по сравнению с лицами, ведущими активный образ жизни [33].

В нескольких исследованиях установлена высокая корреляция между уровнем АД и индексом массы тела (ИМТ) не только среди взрослых, но и среди лиц молодого возраста [34]. Так, у больных АГ в 73% случаев имеется избыточная масса тела. У больных ожирением АГ развивается в среднем на 8 лет раньше, а смертность среди таких больных в 12 раз выше, чем в общей популяции [35, 36]. Аналогичные данные получены при обследовании лиц молодого возраста. Кроме того, у молодых людей необходимо учитывать влияние наследственности, так как, если один из родителей страдает ожирением, риск развития избыточной массы тела ребенка составляет 30–60%, а если страдают оба родителя, то вероятность развития ожирения доходит до 80% [37]. По данным Community Hypertension Clinic Study, вероятность выявления АГ у лиц с избыточной массой тела была на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. В Фремингемском исследовании увеличение относительной массы тела на каждые 4,5 кг влекло за собой возрастание САД на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин [38].

Особую тревогу вызывает рост ожирения среди детского населения. Практически во всем мире количество детей, больных ожирением, удваивается каждые три десятилетия. За последние 20 лет распространенность ожирения среди детей в возрасте от 6 до 11 лет увеличилась вдвое (с 7 до 13%), а среди подростков от 12 до 19 лет – почти в 3 раза (с 5 до 14%). В настоящее время до 25% подростков в развитых странах мира имеют избыточную массу тела, а 15% страдают ожирением [39]. Предполагается значительный рост частоты наличия ожирения среди 35-летнего населения к 2020 г. [40]. Многочисленные исследования на протяжении многих лет твердо установили связь между увеличенным ИМТ в детстве и развитием АГ у взрослых [41, 42].

В последние годы изучается взаимосвязь между развитием АГ и метаболическим синдромом (МС) [43–45]. В индустриально развитых странах среди населения старше 30 лет распространенность МС составляет 10–20%. Это заболевание чаще встречается у мужчин, у женщин его частота возрастает в менопаузальном периоде [46]. В юном возрасте МС регистрируется в 25–30% случаев, вследствие чего повышается риск развития АГ в 11 раз. Сочетание АГ с МС в молодом возрасте встречается в 50–66,9% [47, 48]. Показано, что сочетание АГ с МС увеличивает риск развития мозгового инсульта и ИМ в 5–7 раз, гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) – в 2,5 раза, коронарной смерти – в 37 раз [35].

У детей с избыточной массой тела часто имеет место инсулинорезистентность, которая рассматривается в настоящее время как преддиабетическое состояние. Для детей с МС в сочетании с АГ характерен сдвиг липидного спектра в атерогенную сторону – повышения уровня

триглицеридов (ТТ), снижения уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гиперинсулинемии. Это резко повышает вероятность развития ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета типа 2 [49]. Ожирение также ведет к нарушению липидного спектра сыворотки крови. Данные о взаимосвязи АД с нарушениями в липидном спектре крови противоречивы, однако выявлена корреляционная зависимость АД с повышенным содержанием общего ХС сыворотки крови [50, 51].

В последнее время исследователи обращают внимание на такой показатель обмена веществ, как мочевая кислота (МК). Прослеживается взаимосвязь повышения ее уровня с развитием первичной АГ [52, 53]. Установлено, что от 25 до 40% взрослого населения с нелеченой АГ имеют повышенный уровень МК [53]. Обнаружен высокий риск развития АГ у пациентов с гиперурикемией независимо от традиционных ФР. Общий риск развития АГ увеличивается на 13% при увеличении уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл [54].

Повышенный уровень МК может привести к дисфункции эндотелия с помощью фермента NO-синтазы [55] и стимуляции сосудистой пролиферации клеток гладкой мускулатуры [56]. Кроме того, МК может непосредственно стимулировать РААС [57]. В нескольких исследованиях обнаружено, что уровень МК связан с гиперлипидемией, в особенности с гипертриглицеридемией. Более тесная связь была выявлена именно с уровнем в крови ТТ, а не общего ХС. Также имеются данные об увеличении уровня МК при выбросе в кровь катехоламинов в условиях стресса [53, 58].

При изучении уровня МК в крови в семьях подростков с АГ показано, что в 91% случаев имеет место совпадение наличия гиперурикемии и АГ [59]. Учитывая выявленные корреляции, этот показатель можно использовать в практической работе как критерий формирования группы риска по АГ.

Варианты клинического течения АГ у лиц молодого возраста

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов – РМОАГ/ВНОК (2010 г.) для взрослой популяции критериями нормального давления являются цифры ниже 130/85 мм рт. ст., высокого нормального давления – 130–139/85–89 мм рт. ст., диагноз АГ ставится при давлении от 140/90 мм рт. ст. и выше. В настоящее время благодаря возможности проведения суточного мониторирования АД были выделены разные варианты течения АГ [1].

По результатам исследований, распространенность гипертензии белого халата (ГБХ) составляет 20% [60]. S.Julius и соавт. установлено, что распространенность ГБХ среди лиц молодого возраста составила 7,1%. Кроме того, у данных пациентов с детства наблюдалось повышение уровня офисного АД, все они были с отягощенным семейным анамнезом [61]. Выявлено, что у пациентов с ГБХ риск развития ССО выше, чем у лиц с нормальным уровнем АД, но ниже, чем при стабильной гипертензии [62]. Ряд исследований показал связь ГБХ с поражением органов-мишеней (ПОМ) и метаболическими расстройствами, поэтому данное состояние не является абсолютно «невинным» с клинической точки зрения [63].

У молодых людей также встречается изолированная систолическая АГ (ИСАГ). У мужчин молодого возраста (до 30 лет) распространенность ИСАГ достигает 5%, у женщин молодого возраста – существенно ниже (менее 1%), однако в возрасте 55–60 лет данный показатель достигает 10% как у мужчин, так и у женщин. У мужчин моложе 30 лет, страдающих АГ, частота наличия ИСАГ достигает 60%. Среди всех больных АГ в возрасте до 60 лет распространенность ИСАГ составляет 30% [64]. САД оценивается как прогностически более значимый фактор сердечно-сосудистого риска (ССР) при АГ, чем ДАД. A. Keys в 1980 г. на основании результатов

20-летнего проспективного исследования показал, что прогностическое значение в возникновении ИБС имеет только систолическая АГ, а диастолическая АГ не имеет самостоятельного значения [65]. Однако данные Фремингемского исследования указывают на то, что и диастолическая, и систолическая АГ являются ФР ИБС, хотя диастолическая АГ имеет меньшее прогностическое значение [66, 67].

С учетом важности контроля АД с целью профилактики развития ССО важным аспектом является формирование новых подходов к определению уровня АД. Известно, что в артериальном русле наблюдаются сложные гемодинамические явления, приводящие к появлению так называемых отраженных пульсовых волн, преимущественно от резистивных сосудов, и их суммации с основной (прямой) пульсовой волной, возникающей при выбросе крови из сердца. Суммация прямой и отраженных волн в фазу систолы приводит к формированию феномена «аугментации» (усиления) САД. Сумма прямой и отраженных волн отличается на разных сосудах. В результате АД (в первую очередь САД) отличается в разных магистральных сосудах и не совпадает с измеренным на уровне плечевой артерии. Большое прогностическое значение приобретает измерение в восходящей или центральной части аорты так называемого центрального АД. В последние годы появились специальные методики (например, аппланационная тонометрия лучевой или сонной артерии), которые позволяют исходя из количественной сфигмограммы и АД, измеренного на плече, рассчитать центральное АД. Исследования показали, что это расчетное центральное АД в аорте может оказаться ценным показателем при оценке эффективности проводимой терапии. Этот факт позволяет выявить дополнительную группу пациентов с «псевдогипертензией», у которых имеет место нормальное центральное АД в сочетании с повышенным АД на плече из-за аномально высокой суммы прямой и отраженной волн давления в верхних конечностях. [1]. Кроме того, уровень центрального АД является более значимым прогностическим фактором развития ССО, чем АД, измеренное на уровне плечевой артерии [68].

Поражение органов-мишеней при АГ у лиц молодого возраста

Помимо своевременного выявления повышенных значений АД немаловажное значение имеет ранняя диагностика ПОМ, в первую очередь диагностика возникновения изменений в сосудистой стенке и ремоделирования сердца. Выявление этих изменений крайне важно для определения стадии заболевания и оценки прогноза у молодых пациентов с высоким уровнем АД. Факторы ССР, в том числе и АГ, которые идентифицированы в детстве, являются предикторами риска развития ССЗ во взрослом возрасте. Это положение подтвердили данные морфологического исследования состояния кардиоваскулярной системы у подростков и взрослых лиц молодого возраста, погибших от несчастных случаев. Была установлена тесная взаимосвязь повышенного уровня АД и выраженности атеросклеротического процесса в аорте и коронарных артериях, а также возникновения ГЛЖ [69].

Одним из проявлений изменений сосудистой стенки, определяемым как достоверная суррогатная конечная точка для оценки риска развития ССЗ, является толщина комплекса интима–медиа (ТИМ) каротидных артерий, измеренная с помощью ультразвукового исследования [70]. У больных АГ молодого возраста величина ТИМ общих сонных артерий достоверно выше, чем в контрольной группе [71]. В исследовании The Bogalusa Heart Study была обнаружена взаимосвязь между величиной ТИМ и уровнями ЛПВП и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови, значениями САД и ИМТ у здоровых молодых людей в возрасте 20–38 лет. Кроме того, было показано, что данное сочетание нарушения обмена ЛПНП и ЛПВП в детстве является независимым предиктором увеличения ТИМ в молодом возрасте [72]. В другом исследо-

вании было продемонстрировано, что такие ФР, как повышенные значения САД, ИМТ и уровня ЛПНП в крови, а также курение в подростковом возрасте, достоверно связаны с увеличением ТИМ сонных артерий у лиц возрастных групп 24–32 и 33–39 лет. Выявлена также прямая зависимость между числом ФР, определенных в детском возрасте, и увеличением ТИМ [73]. Было исследовано прогностическое значение повышенного пульсового АД в возрасте от 3 до 18 лет в отношении ТИМ сонных артерий, измеренной 21 годом позже. Увеличение АД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциировалось с увеличением ТИМ сонных артерий на 0,008 мм [74]. Изучение факторов ССР в детском возрасте необходимо для прогнозирования увеличения ТИМ сонных артерий у лиц молодого возраста.

В рекомендациях РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению АГ (2010 г.) большое внимание уделено определению артериальной жесткости в формировании ССР. Среди внесенных в эти критерии показателей – каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны (СПВ), повышенное значение которой расценивается как маркер ПОМ (сосудистого ремоделирования). В ряде исследований показана корреляция повышения значений среднего АД и СПВ [75]. Повышенная СПВ является предиктором развития ССО [76].

Кроме того, по данным исследований, было доказано, что независимыми прогностическими факторами повышения СПВ у лиц молодого возраста были САД, уровень ТГ в крови и продолжительность курения в детстве. Таким образом, повышение САД, начиная с детского возраста, является предиктором повышения артериальной жесткости у лиц молодого возраста. Эти результаты подчеркивают важность контроля уровня АД с детства и необходимость первичной профилактики АГ уже с детства [77].

Важнейшим ранним признаком поражения почек, отражающим начальные стадии патологии сосудов (эндотелиальной дисфункции, атеросклероза), является микроальбуминурия (МАУ). Наличие МАУ неизменно коррелирует с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Как показывают клинические исследования, даже небольшие уровни повышения экскреции альбумина с мочой четко ассоциируются со значительным возрастанием риска кардиоваскулярных событий, в том числе фатальных, а прогрессирующее со временем увеличение уровня МАУ однозначно указывает на ухудшение состояния сосудов и, соответственно, обуславливает дополнительное повышение риска. В связи с этим МАУ признана независимым фактором ССР и наиболее ранним (доклиническим) признаком поражения таких уязвимых органов-мишеней, как почки [78]. Было обнаружено, что уровень экскреции альбумина с мочой у взрослых пациентов с АГ связан с повышенным уровнем АД в детском возрасте [79].

Скрининг по выявлению МАУ, как и своевременно начатое эффективное лечение, направленное на нефропротекцию, имеет важное значение для предупреждения ССО и улучшения прогноза пациента [80].

Более неблагоприятным прогностическим фактором для оценки тяжести течения АГ, по сравнению с изменениями ТИМ и выявлением МАУ, является ГЛЖ. Прослеживают влияние разных ФР, выявленных в детском возрасте, на формирование ГЛЖ у молодых. В рамках исследования The Bogalusa Heart Study были обследованы 824 молодых пациента (в возрасте от 24 до 44 лет). Наиболее часто выявляемыми видами структурных изменений миокарда являлись эксцентрическая и концентрическая ГЛЖ (4,7 против 1,8%). По сравнению с лицами без ГЛЖ данные пациенты чаще имели следующие особенности: наличие сахарного диабета, увеличение ИМТ и окружности талии, повышение уровней САД и ДАД, концентрации в крови ЛПНП и ТГ. В результате было выявлено, что повышенный ИМТ – как в детстве, так и во взрослом возрасте – был предиктором развития эксцентрической ГЛЖ. Наличие сахарного диабета в зрелом возрасте и повышенного ДАД в детстве были значимыми предикторами развития кон-

центрической ГЛЖ. Таким образом, у молодых людей чаще развивается эксцентрическая ГЛЖ, а единственным значимым ФР ее развития является повышение ИМТ в детском возрасте [81].

Выделение типов ремоделирования левого желудочка при АГ имеет важное практическое значение, так как предопределяет течение, прогноз и выбор тактики лечения. Наличие ГЛЖ является абсолютным показанием для назначения медикаментозной терапии, направленной на снижение уровня АД.

Заключение

Исходя из изложенного, можно сделать вывод, что в последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению числа больших АГ среди лиц молодого возраста. АГ широко распространена во всем мире, остается тяжелой патологией, поражающей лиц молодого и трудоспособного возраста, и является одним из основных факторов ССР у лиц молодого возраста. Повышение уровня АД, установленное еще в юности, коррелирует с высокими значениями данного показателя в зрелом возрасте, а ФР, обнаруженные в раннем возрасте, имеют прогностическую значимость в развитии АГ и ПОМ во взрослом периоде жизни. В настоящее время имеются лишь единичные работы по изучению АГ у лиц в возрасте от 18 до 30 лет. Большинство исследований посвящено изучению АГ у пациентов старше 30 лет либо у детей. Недостаточно данных о клинических особенностях АГ у лиц юношеского и молодого возраста, мало изучена доля влияния наследственности и внешних ФР на клиническое течение и развитие осложнений у больных АГ молодого возраста. Исходя из обсуждаемых вопросов открываются новые аспекты в изучении АГ и риска ее возникновения у лиц молодого возраста с целью выявления среди них групп с повышенным риском развития ССЗ, а также проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26.
2. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
3. Леонтьева И.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков. М., 2002; с. 61.
4. Мутафьян О.А. Артериальные гипертензии и гипотензии у детей и подростков. Практическое руководство. М., 2002; с. 143.
5. Распространенность артериальной гипертензии в Европейской части РФ. Данные исследования ЭПОХА 2003. Кардиология. 2004; 11: 50–3.
6. Волков В.С., Платонов Д.Ю. Контроль артериальной гипертензии среди населения: состояние проблемы (по результатам эпидемиологического исследования). Кардиология. 2001; 9: 22–5.
7. Зволинская Е.Ю., Александров А.А. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста. Кардиология. 2010; 8: 37–47.
8. Гуревич М.А. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность – единство патогенеза и лечения. Рос. мед. журн. 2005; 1: 49–51.
9. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. СПб: Sotis, 1995, с. 312.
10. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. М: Медицина, 1987; 1: 447.
11. Дроздецкий С.И., Глотова М.Е. Исследование вегетативного гомеостаза у пациентов с артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 3 (3), ч. 2: 36–9.
12. Бойцов С.А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии. Cons. Med. 2004; 5: 315–9.
13. Smith PA, Grabam LN, Mackintosh AF et al. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. J Am Coll Cardiol 2002; 40 (1): 126–32.
14. Fernandez-Concepcion O, Verdeciel-Feria O, Chavez-Rodriguez L et al. Type A behavior and life events as risk factors for cerebral infarct. Rev Neurol 2002; 7: 622–7.
15. Бойцов С.А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы. Артериальная гипертензия. 2002; 5: 157–60.
16. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (Рекомендации

разработаны экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов России). М., 2005.

17. Александров АА. Повышенное артериальное давление в детском и подростковом возрасте (ювенильная артериальная гипертензия). *Рус. мед. журн.* 1997; 9: 559–65.
18. Chen X, Wang Y. Tracking of Blood Pressure From Childhood to Adulthood A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Circulation* 2008; 117: 3171–80.
19. Константинов ВВ, Жуковский ГС, Тимофеева ТН. и др. Распространенность артериальной гипертензии и ее связь со смертностью и факторами риска среди мужского населения в городах разных регионов. *Кардиология.* 2001; 4: 39–43.
20. Klumbiene J, Silekiene L, Milasauskiene Z et al. The relationship of childhood to adult blood pressure: longitudinal study of juvenile hypertension in Lithuania. *J Hypertens* 2000; 18: 531–8.
21. Lauer R, Clarke W. Childhood Risk Factors for High Adult Blood Pressure: The Muscatine Study. *Pediatrics* 1989; 84: 633.
22. Woelk G. Blood pressure tracking from child to adulthood: a review. *Cent Afr J Med* 1994; 40: 163–9.
23. Намаканов БА, Расулов ММ. Семейная артериальная гипертензия. *Рус. мед. журн.* 2005; 6: 43–5.
24. Сергеева Т, Кобалава Ж, Моисеев В. и др. Генетические аспекты гипертензии. *Врач.* 2000; 2: 9–10.
25. Шулутоко БИ. Артериальная гипертензия. СПб.: Ренкор, 2001; с. 382.
26. Бойцов СА, Линчак РМ, Карпенко МА. и др. Структурный полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов I типа ангиотензина II и состояние органов мишеней при пограничной артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. *Топ-Медцина.* 2001; 10: 3–7.
27. Бойцов СА. Десять лет поиска основы гипертензивной болезни: трудности и перспективы. *Артериальная гипертензия.* 2002; 8 (5): 14–9.
27. Оганов РГ, Масленников ГЯ. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – основа улучшения демографической ситуации в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2005; 4: 4–9.
28. Primatesa P, Falasbetti E, Gupta S et al. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37: 187–93.
29. Судакон КВ. Церебральные механизмы в генезе артериальной гипертензии при эмоциональном стрессе. *Вестн. РАМН.* 2003; 12: 70–4.
30. Crippa G, Bertolotti P, Bettinardi O et al. Psychological construct associated with emotional blood pressure response and with coat hypertension. *Ann Ital Med Int* 2000; 15 (4): 250–4.
31. Заридзе ДТ, Карпов РС, Киселева СМ. и др. Курение – основная причина высокой смертности россиян. *Вестн. РАМН.* 2002; 9: 40–5.
32. Pilote L, Dasgupta K, Guru V et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ* 2007; 176: 1–44.
33. Fagard R. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exercise* 2001; 33: 484–92.
34. Rosengren A, Wedel H, Wilhelmsen L. Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality. A prospective population study. *Eur Heart J* 1999; 20: 269–77.
35. Мельниченко ГА, Пышклина ЕА. Ожирение и инсулинорезистентность – факторы риска и составная часть метаболического синдрома. *Терапевт. архив.* 2001; 12: 5–8.
36. Сторожаков ГИ, Стародубова АВ, Кисляк ОА. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин. *Сердце.* 2003; 3: 137–41.
37. Милягина ИВ, Новиков ВИ. Ожирение – болезнь миллионов, или о том, как правильно похудеть: учебно-методическое пособие. Смоленск, 2003; с. 21.
38. Мычка ВБ, Горностаев ВВ, Шикина НЮ. и др. Артериальная гипертензия и ожирение. *Cons. Med.* 2001; 13: 26–30.
39. Samuel K. Medical management of obesity. *Surgical Clinics of North America* 2001; 5.
40. Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ et al. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 2371–9.
41. Sorof JM, Lai D, Turner J et al. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004; 113: 475–82.
42. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1219–24.
43. Метаболический синдром. Отчет национального института сердца, легких и крови (Американская ассоциация сердца, 2004). *Клин. фармакология и терапия.* 2004; 13: 66–8.
44. Grundy S, Brewer H, Cleeman J et al. for the Conference participants. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433–8.
45. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286–8.
46. Бутров СА. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *Рус. мед. журн.* 2001; 2: 56–60.
47. Кисляк ОА. Диуретики в лечении артериальной гипертензии у подростков и лиц молодого возраста. *Рус. мед. журн.* 2003; 9: 514–7.
48. Ровда ЮИ, Казакова ЛМ, Ровда ТС. и др. Артериальная гипертензия у подростков с различной физической конституцией, в том числе с признаками метаболического синдрома. *Терапевт. архив.* 2004; 11: 35–40.
49. Sinaiiko AR, Steinberger J, Moran A et al. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J Hypertens* 2002; 20: 509–17.
50. Bulpitt CJ, Hodes C, Everitt MC. The relationship between blood pressure and biochemical risk factors in a general population. *Brit J Prev Soc Med* 1976; 30: 158–60.
51. Howard B. Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol* 1999; 84: 28–32.
52. Гапон ЛИ, Жевагина ИА, Петелина ГИ. и др. Клинико-гемодинамическая характеристика артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. *Рус. кардиол. журн.* 2004; 2 (46): 26–9.
53. Казека ГР. Метаболический синдром. Новосибирск, 2000; с. 6–8.
54. Peter C, Grayson I, Lavalley M. Hyperuricemia and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care & Research* 2011; 63 (1): 102–10.
55. Kbosla U, Zharikov S, Finch L et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67: 1739–42.
56. Rao G, Corson M, Berk B. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* 1991; 266: 8604–8.
57. Perstein T, Gumieniak O, Hopkins P et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int* 2004; 66: 1465–70.
58. Малайская СИ, Торопыгина ТА, Триль ВЕ. и др. Особенности спектра липопротеидов у девочек с бессимптомной гиперурикемией. *Рус. кардиол. журн.* 2004; 1 (45): 33–7.
59. Ровда ЮИ. Факторы риска и их значимость в развитии артериальной гипертензии у детей. Автореф. дис. – д-ра мед. наук. Кемерово, 1995; с. 48.
60. Pierdomenico S, Mezzetti A, Lapenna D et al. «White-coat» hypertension in patients with newly diagnosed hypertension: evaluation of prevalence by ambulatory monitoring and impact on cost of health care. *Eur Heart J* 1995; 16: 692–7.
61. Julius S, Mejia A, Jones K. «White Coat» Versus «Sustained» Borderline Hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension* 1990; 16: 617–23.
62. Weber M. White coat hypertension: a new definition. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7: 421.
63. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001; 104: 1385–92.
64. Mallion J-M, Hamici L, Chabellier G et al. Isolated systolic hypertension: data on a cohort of young subjects from a French working population (HIPAF) *Journal of Human Hypertension* 2003; 17: 93–100.
65. Keys A. Seven countries a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge: Harvard University Press 1980: 138.
66. Anderson WT. Re-examination of some of the Framingham blood pressure data. *Lancet* 1994; 1139.
67. Lichtenstein MJ, Shipley MJ, Rose G. Systolic and diastolic blood pressure as a predictors of coronary heart disease mortality in the Whitehall study. *BMJ* 1985; 291: 243–5.
68. Nelson M, Stepanek J, Cevette M. Noninvasive Measurement of Central Vascular Pressures With Arterial Tonometry: Clinical Revival of the Pulse Pressure Waveform? *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (5): 460–72.
69. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650–6.
70. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 18–21.
71. Pail D, Settakis G, Katona E et al. Increased common carotid artery intima media thickness in adolescent hypertension: results from the Debrecen Hypertension study. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 167–72.
72. Shengxu L, Chen W, Satbamur R et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Carotid Vascular Changes in Adulthood The Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 2271–6.
73. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M et al. Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003; 290 (17): 2277–83.
74. Raitakari O, Juonala M, Taittonen L et al. Pulse pressure in youth and carotid intima-media thickness in adulthood The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Stroke* 2009; 40: 1519–21.
75. Кисляк ОА, Стародубова АВ. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией. *Cons. Med.* 2009; 10: 42–7.
76. Palatini P, Casiglia E, G souwski G. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 725–39.
77. Shengxu L, Chen W, Satbamur R et al. Childhood Blood Pressure as a Predictor of Arterial Stiffness in Young Adults. The Bogalusa Heart Study Hypertension 2004; 43: 541–6.
78. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 110: 32–5.
79. Hoq S, Chen W, Srinivasan SR. Childhood blood pressure predicts adult microalbuminuria in African Americans, but not in whites: the Bogalusa Heart Stud. *Am J Hypertens* 2002; 15 (12): 1036–41.
80. Volpe M. Microalbuminuria Screening in Patients with Hypertension: Recommendations for Clinical Practice. *Int J Clin Pract* 2008; 62 (1): 97–108.
81. Toprak A, Hongwei W, Chen W et al. Relation of childhood risk factors to left ventricular hypertrophy (eccentric or concentric) in relatively young adulthood (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiology* 2008; 101 (11): 1621–5.

Обзор мероприятия
8 июня 2012 г., Москва

Заседание совета экспертов «Новое в комбинированной терапии артериальной гипертензии» при поддержке компании Берингер Ингельхайм

Event Review
Moscow, June 8, 2012

Meeting of the Board of Expert on Novelty in Combination Therapy for Arterial Hypertension under support of Boehringer Ingelheim Co.

В рамках заседания выступили эксперты:

Чазова Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, президент РМОАГ;

Карпов Юрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель ген. директора РКНПК Минздрава РФ, вице-президент РМОАГ;

Остроумова Ольга Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, вице-президент РМОАГ.

Заседание открыл глава отдела клинических исследований компании Берингер Ингельхайм Максим Петров. В своей презентации он обозначил позиции компании Берингер в отношении проведения клинических исследований. Он отметил, что за последние 10 лет компания выполнила или спонсировала более 1230 исследований с центрами во всем мире. В России проводится политика планомерного роста числа исследований (с 2008 по 2011 г. их количество возросло в 2 раза – с 20 до 40).

Также выступающий проинформировал слушателей о линейке фиксированных комбинаций с телмисартаном и регистрации новой комбинации с амлодипином, которая ожидается в декабре 2012 г.

Доклад профессора О.Д.Остроумовой был посвящен месту сартанов, в частности телмисартана, в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

В начале своего выступления О.Д.Остроумова отметила, что особенностью фармакокинетического профиля телмисартана является большой период полувыведения и уникальная возможность влияния на PPAR-γ-рецепторы. Телмисартан – единственный сартан, имеющий показание к применению у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании ONTARGET телмисартан доказал свою равную эффективность с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рамиприлом у пациентов высокого риска, но при этом он выгодно отличался от рамиприла по переносимости.

На американском конгрессе по артериальной гипертензии 2012 г. в одном из докладов была поднята тема выбора лучшего антигипертензивного препарата в рамках своего класса. Безоговорочно лучшим в своем классе антагонистов кальция (АК) был назван амлодипин, а среди сартанов были названы два их представителя – телмисартан и валсартан. Телмисартан выделен как препарат с самым большим числом больных, включенных в доказательную базу.

Профессор Остроумова отметила, что ночное систолическое артериальное давление (САД) даже на фоне лечения – это самостоятельный прогностический фактор риска инфаркта и инсульта. Телмисартан сравнивался по

продолжительности и мощи гипотензивного действия с другими сартанами, в частности с валсартаном и олмесартаном. Была продемонстрирована лучшая коррекция АД на фоне телмисартана в ранние утренние часы за счет сверхдлительности его действия.

ИАПФ периндоприл также обладает сверхдлительным действием, он действует порядка 28 ч. Исследование EVEREST показало преимущество телмисартана перед периндоприлом по антигипертензивной эффективности (что особенно важно – по контролю АД в утренние часы) и переносимости.

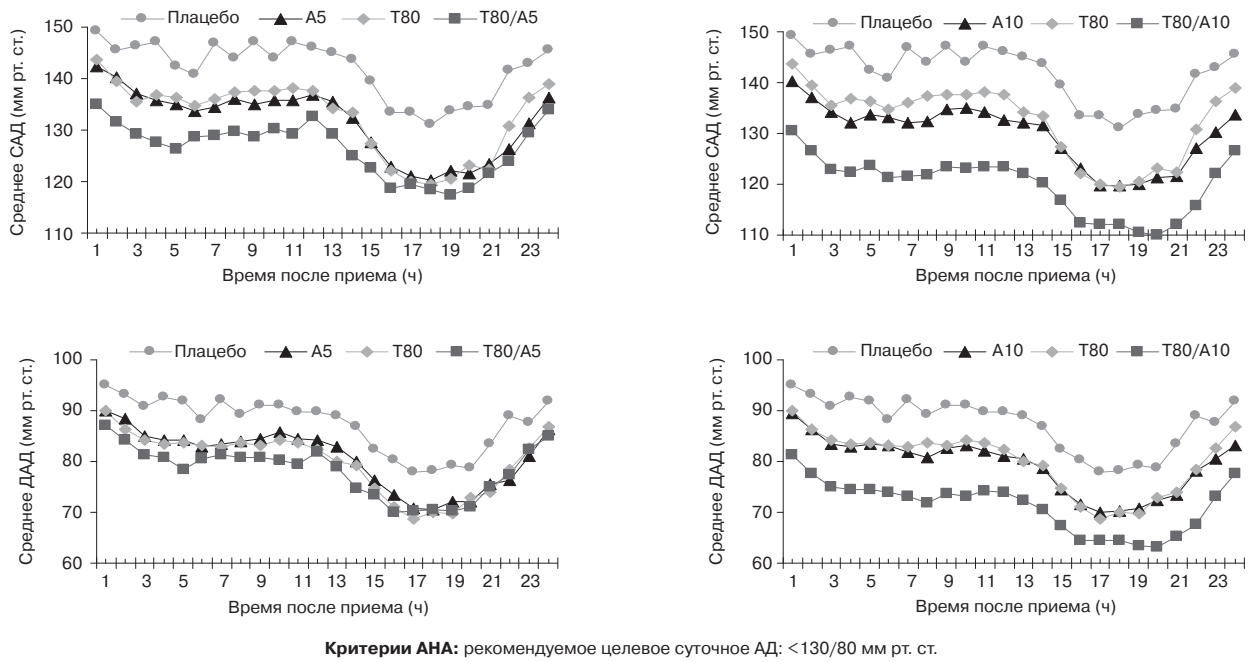
Далее профессор Остроумова остановилась на теме органопротективного действия телмисартана и привела ряд исследований. По их результатам телмисартан способствует регрессу гипертрофии левого желудочка, снижает количество новых случаев гипертрофии, демонстрирует нефропротективные возможности (исследования TRANSCEND и AMADEO), обладает вазопротективным эффектом (снижает жесткость сосудистой стенки).

В заключение профессор Остроумова отметила, что встреча в еще одном препарате двух лидеров классов – телмисартана и амлодипина – может сделать такой препарат перспективным и полезным для врачей и пациентов.

В своем выступлении профессор Ю.А.Карпов остановился на теме амлодипина в составе комбинированной терапии, его свойствах и ожидаемых эффектах.

В начале своего выступления профессор Ю.А.Карпов отметил, что создание комбинаций антигипертензивных препаратов предполагает достижение двойной цели – эффективного снижения АД и привнесение дополнительных эффектов (снижение риска развития осложнений артериальной гипертензии – АГ). К сожалению, в настоящее время мало длительных исследований, оценивающих отдаленные исходы комбинированной терапии, а исследований, в которых к сартану присоединялся АК, не было. Поэтому ожидаемый эффект от комбинации сартана, телмисартана и АК амлодипина основан на многочисленных исследованиях, проведенных отдельно с каждым из этих препаратов.

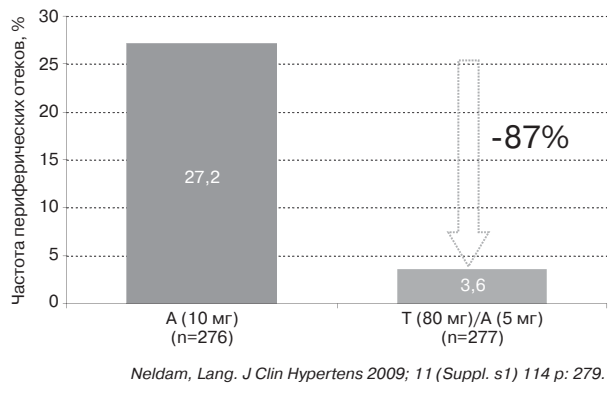
Рис. 1. Комбинация телмисартана и амлодипина обеспечивала отличные результаты суточного амбулаторного мониторинга АД.



Критерии АНА: рекомендуемое целевое суточное АД: <130/80 мм рт. ст.

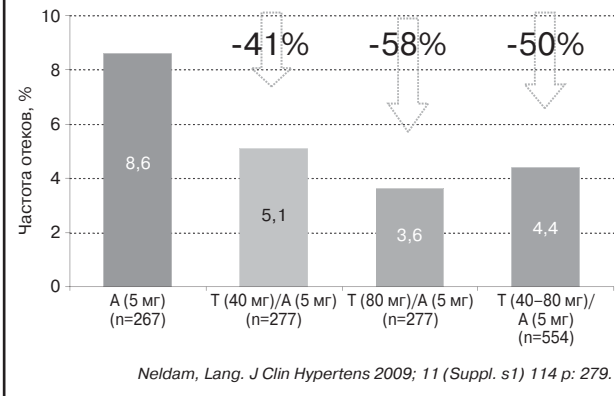
Littlejohn et al. J Hypertens 2008; 26 (Suppl. 1): S494; White et al. Blood Press Monit 2010: In press.

Рис. 2. Комбинация телмисартана и амлодипина переносится лучше, чем амлодипин в дозе 10 мг, у пациентов, не достигших целевого АД на фоне терапии амлодипином в дозе 5 мг.



Neldam, Lang. J Clin Hypertens 2009; 11 (Suppl. s1) 114 p: 279.

Рис. 3. Снижение частоты развития отеков при добавлении к амлодипину разных дозировок телмисартана.



Neldam, Lang. J Clin Hypertens 2009; 11 (Suppl. s1) 114 p: 279.

АК, как и сартаны, входят в первую пятерку приоритетных классов антигипертензивных препаратов. АК присутствуют во всех рекомендациях, а амлодипин – лучший представитель АК. Препарат обладает целым рядом свойств, привнесение которых в комбинацию придает ей дополнительные преимущества: вазодилаторный эффект, возможность влияния на ишемизированный миокард, натрийуретические свойства, способность оперативного снижения АД, церебропротективные возможности.

Далее Ю.А.Карпов привел результаты исследований, важных для изучения свойств амлодипина. Исследование VALUE показало, что амлодипин обеспечивает быстрый контроль АД, в то время как монотерапия валсартаном была недостаточна для контроля АД. Амлодипин обеспечил оперативность снижения АД, что оказалось принципиально важным для снижения риска осложнений. Кроме того, и амлодипин, и сартаны являются церебропротекторами. По влиянию на другие органные поражения, в частности поражения сосудов, АК идут следом за препаратами, блокирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

В исследовании ASCOT было показано, что амлодипин является важной составляющей терапии, которая пре-

одолеывает синдром резистентности, повышая эффективность контроля за АД.

Профессор Ю.А.Карпов остановился на проблеме переносимости АК. Ахиллесова пята АК – отеки, частота развития которых высока, по некоторым данным, до 30%. Отеки не всегда становятся причиной отмены препарата, но могут ухудшать качество жизни больного. Присоединение диуретиков эту проблему не решает. Снижение дозы АК – единственный способ уменьшения отеков. Комбинация амлодипина и сартана (телмисартана) – это не только хороший контроль за АД, но и в силу особенностей механизма действия способ снижения вероятности развития отеков.

В заключение Ю.А.Карпов отметил, что комбинация амлодипина и блокатора РААС относится к рациональным комбинациям и целенаправленно рекомендуется в ряде клинических ситуаций. Поэтому появление фиксированной комбинации телмисартан/амлодипин было бы закономерно и своевременным.

Профессор И.Е.Чазова посвятила свое выступление фиксированным комбинациям.

В начале выступления профессор И.Е.Чазова напомнила, что основная цель лечения больных АГ – снижение

рисков сердечно-сосудистых осложнений. Целевые уровни АД: САД – 130–139 мм рт. ст., ДАД – 80–89 мм рт. ст. для всех категорий больных, при поражении почек – 130/80 мм рт. ст., при изолированной систолической гипертонии – ниже 150 мм рт. ст.

Комбинированная терапия в условиях жестких требований к целевым уровням АД является основой лечения АГ. До сих пор широко изучались, как правило, свойства отдельно взятых компонентов терапии, однако необходимо изучать и комбинации двух и более препаратов, поскольку комбинации – это совсем новая лекарственная форма.

И.Е.Чазова привела преимущества комбинированной терапии: усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, увеличение числа пациентов со стабильным снижением АД, уменьшение количества побочных эффектов, более активное влияние на поражение органов-мишеней. Больные высокого и очень высокого риска сразу могут лечиться с помощью комбинированной терапии. Комбинированный препарат с телмисартаном, имеющим показание для лиц высокого и очень высокого риска, и амлодипином, также показанным больным высокого риска, у этой категории больных будет очень уместен.

Сартаны – хорошие препараты, но для полного развития их действия могут потребоваться 1–3 нед, от этого страдает приверженность больных терапии. В комбинации за счет амлодипина эффект развивается достаточно быстро.

Профессор И.Е.Чазова ознакомила слушателей с рядом исследований, проведенных с фиксированными комбинациями телмисартана с амлодипином.

Результаты исследования TEAMSTA: комбинация телмисартана 80 мг и амлодипина 10 мг обеспечивает частоту ответов (САД < 140 мм рт. ст. или снижение 10 мм рт. ст. и более) у пациентов до 99,7% случаев, в том числе у боль-

ных высокого риска. Уже через 1–2 нед после начала терапии данная комбинация позволяла снизить уровень как САД, так и ДАД.

Исследование, в ходе которого оценивали суточный профиль АД при назначении комбинаций, содержащих разные дозы как телмисартана, так и амлодипина. Обеспечивались очень хорошие результаты суточного амбулаторного мониторинга АД, при этом суточный профиль АД практически не менялся. В этом исследовании 82,7% пациентов достигли целевых значений АД (рис. 1).

В другом исследовании получены очень обнадеживающие результаты по переносимости антигипертензивного лечения. На фоне монотерапии амлодипином 10 мг отеки развивались практически у 1/3 больных, но применение комбинации с телмисартаном 80 мг/амлодипином 5 мг снижало выраженность отеков у подавляющего большинства больных (рис. 2). Это произошло при снижении дозы амлодипина в 2 раза за счет присоединения телмисартана. Лучшая переносимость сочеталась с очень хорошим антигипертензивным эффектом.

Еще в одном исследовании была выявлена закономерность снижения частоты развития отеков при добавлении к амлодипину разных дозировок телмисартана (рис. 3).

В исследовании, опубликованном в журнале *Clinical Hypertension* в 2009 г., показано, что комбинация телмисартана и амлодипина характеризуется высокой переносимостью и безопасностью, аналогичной таковой у плацебо.

В заключительной части симпозиума эксперты обсудили направления дальнейшего изучения новой комбинации и высказали общее мнение о том, что появление фиксированной комбинации телмисартана с амлодипином может стать очень своевременной помощью кардиологам и их пациентам – в том числе из групп высокого и очень высокого риска – контролировать уровень АД в пределах целевых значений.

— * —