

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Альфред Сислей (1896)

№3
2010

В номере

Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов)

Профиль провоспалительных маркеров у пациентов с различными формами легочной гипертензии

Влияние СРАР-терапии на «сосудистые» факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с тяжелым синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией

Эффективная антигипертензивная терапия у больных с метаболическим синдромом



**Системные
Гипертензии**
№ 3, 2010

**System
Hypertension**
№ 3, 2010

Главный редактор журнала

Ирина Евгеньевна Чазова,
д.м.н., профессор (Москва) /
Prof. Irina E. Chazova, MD,
PhD (Moscow)

Зам. главного редактора

Сергей Анатольевич Бойцов
д.м.н., профессор (Москва) /
Prof. Sergey A. Boytsov, MD,
PhD (Moscow)

Научный редактор

Людмила Геннадьевна Ратова,
к.м.н. (Москва) /
Ludmila G. Ratova, MD,
PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

Юрий Борисович Белоусов, д.м.н., профессор (Москва) /
Prof. Yury B. Belousov, MD, PhD (Moscow)

Альберт Сарварович Галявич, д.м.н., профессор (Москва) /
Prof. Albert S. Galjavich, MD, PhD (Moscow)

Юрий Александрович Карпов, д.м.н., профессор (Москва) /
Prof. Yury A. Karpov, MD, PhD (Moscow)

Жанна Давыдовна Кобалава, д.м.н., профессор (Москва) /
Prof. Jeanna D. Kobalava, MD, PhD (Moscow)

Валерий Владимирович Кухарчук, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАМН (Москва) /
Prof. Valery V. Kukharchuk, MD, PhD, Associated Member of
Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Юрий Михайлович Лопатин, д.м.н., профессор (Волгоград) /
Prof. Yury M. Lopatin, MD, PhD (Volgograd)

Анатолий Иванович Мартынов, д.м.н., профессор,
академик РАМН (Москва) /
Prof. Anatoly I. Martynov, MD, PhD, Academician of Russian
Academy of Medical Sciences, FESC (Moscow)

Виктория Борисовна Мычка, д.м.н. (Москва) /
Victorya B. Mychka, MD, PhD (Moscow)

Сергей Николаевич Наконечников, к.м.н. (Москва) /
Sergey N. Nakonechnikov, MD, PhD, (Moscow)

Сергей Владимирович Недогода, д.м.н.,
профессор (Волгоград) /
Prof. Sergey B. Nedogoda, MD, PhD (Volgograd)

Давид Васильевич Небиеридзе, д.м.н., профессор (Москва) /
Prof. David V. Nebieridze, MD, PhD (Moscow)

Ольга Дмитриевна Остроумова, д.м.н., профессор (Москва) /
Prof. Olga D. Ostroumova, MD, PhD (Moscow)

Валерий Иванович Подзолков, д.м.н., профессор (Москва) /
Prof. Valery I. Podzolkov, MD, PhD (Moscow)

Новелла Михайловна Чихладзе, д.м.н. (Москва) /
Novella M. Chikhladze, MD, PhD (Moscow)

Светлана Анатольевна Шальнова, д.м.н., профессор (Москва) /
Prof. Svetlana A. Shalnova, MD, PhD, (Moscow)

Редакционный совет

М.В. Архипов (Екатеринбург),

Э.Г. Волкова (Челябинск),

Р.С. Карпов (Томск),

О.А. Кисляк (Москва),

М.В. Леонова (Москва),

Т.В. Мартынюк (Москва),

И.В. Медведева (Тюмень),

Ю.П. Никитин (Новосибирск),

М.Ю. Огарков (Кемерово),

Е.В. Ощепкова (Москва),

Н.Б. Перепеч (Санкт-Петербург),

Т.А. Петричко (Хабаровск),

Ю.М. Поздняков (Жуковский),

А.Н. Рогоза (Москва),

Г.И. Симонова (Новосибирск),

Ю.М. Сиренко (Киев),

В.И. Скворцова (Москва),

В.В. Скибицкий (Краснодар),

С.Н. Терещенко (Москва),

А.В. Туев (Пермь),

Т.В. Тюрина (Ленинградская
область),

М.В. Шестакова (Москва),

И.И. Чукаева (Москва),

С.С. Якушин (Рязань)

**Издательский холдинг
«Медиа Медика»**

Почтовый адрес: Москва,
127055, а/я 37
Тел.: (495) 926-29-83
E-mail: media@con-med.ru
www.consilium-medicum.com

Издатели

С.А. Дроздовская
П.В. Морозов
Т.Л. Скоробогат
Б.А. Филимонов

**Менеджер по работе
с подписчиками**

Наталья Евгеньевна Самойлина
Тел.: (495) 926-29-83, доб. 125
E-mail: samoilina@con-med.ru

Зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации
по печати.
Рег. номер: ПИ № ФС77-31217

Все права защищены.
© 2010 «Медиа Медика»

**Журнал включен в перечень
изданий, рекомендованных**

Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция – февраль 2010 г.)

Полнотекстовые версии всех номеров
журнала размещены на сайте
www.consilium-medicum.com

Бесплатная тематическая рассылка
по специалистам.

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 журналах
или на сайте издательства,
допускается только с письменного
разрешения редакции.

Содержание

Кардиология	
Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Авторы (рабочая группа): И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова, С.А.Бойцов, Д.В.Небиеридзе	5
Лозартан в практике терапевта. Р.И.Стрюк	27
Приверженность лечению – одна из ключевых детерминант эффективности антигипертензивной терапии: возможности комбинации ирбесартана с гидрохлоротиазидом. В.В.Фомин	30
Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации	34
Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика: оптимизация эффективности и безопасности. О.Д.Остроумова, О.Б.Степура, О.В.Бондарец	42
Сравнительная эффективность лечения двумя разными препаратами лизиноприла в виде монотерапии и в комбинации с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертензией. А.А.Абдуллаев, З.Ю.Шахбиева, У.А.Исламова, Р.М.Гафурова	46
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: значимы ли имеющиеся различия для клиники? А.А.Кириченко	50
Влияние CPAP-терапии на «сосудистые» факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с тяжелым синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией. З.Н.Сукмарова, А.Ю.Литвин, А.Н.Рогоза, И.Е.Чазова	54
Профиль провоспалительных маркеров у пациентов с различными формами легочной гипертензии. С.Н.Наконечников, К.А.Зыков, Т.В.Мартынюк, В.П.Масенко, А.В.Рвачева, Л.Г.Ратова, О.О.Матвиенко, Ю.А.Андреева, И.Е.Чазова	61
Эндокринология	
Эффективная антигипертензивная терапия у больных с метаболическим синдромом. В.Б.Мычка, Н.В.Блинова, И.Е.Чазова	67
Неврология	
Когнитивные нарушения у больных с артериальной гипертензией: новые данные о возможности их улучшения на фоне лечения эпросартаном. О.Д.Остроумова, А.В.Средняков, В.А.Дудаев, О.Б.Степура	71
Информация	
Информационное письмо Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Экспертный совет «Перспективы применения нового препарата Престанс».	75

Contents

Cardiology	
Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. I.E.Chazova, L.G.Ratova, S.A.Boitsov, D.V.Nebieridze	5
Losartan in a therapist's practice. R.I.Stryuk	27
Therapy adherence is one of the key determinants of the efficiency of antihypertensive therapy: the capacities of a combination of irbesartan and hydrochlorothiazide. V.V.Fomin	30
Epidemiological characteristics of resistant and uncontrolled arterial hypertension in the Russian Federation (Russian Register of uncontrolled and resistant arterial hypertension – REGATA-PRIMA)	34
A combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a diuretic: optimization of its efficacy and safety. O.D.Ostroumova, O.B.Stepura, O.V.Bondarets	42
The efficacy of treatment licence and generic lisinopril in monotherapy and combination with hydrochlorothiazide at patients with arterial hypertension. A.A.Abdullaev, Z.J.Shahbieva, U.A.Islamova, R.M.Gafurova	46
Angiotensin-converting enzyme inhibitors: are the existing differences clinically relevant? A.A.Kirichenko	50
Impact of CPAP-therapy on vascular risk factors for cardiovascular events in patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension. Z.N.Sukmarova, A.Yu.Litvin, A.N.Rogozha, I.E.Chazova	54
The proinflammatory markers pattern of patients with different forms of pulmonary hypertension. S.N.Nakonechnikov, K.A.Zykov, T.V.Martinuk, V.P.Masenko, A.V.Rvatcheva, L.G.Ratova, O.O.Matvienko, Y.A.Andreeva, I.E.Chazova	61
Endocrinology	
Effective antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome. V.B.Mychka, N.V.Blinova, I.E.Chazova	67
Neurology	
Cognitive disorders in patients with essential hypertension: new evidence for the possibility of their amelioration during eprosartan therapy. O.D.Ostroumova, A.V.Srednyakov, V.A.Dudayev, O.B.Stepura	71
Information	
The newsletter of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension (RMSAH).	75

Диагностика и лечение артериальной гипертензии

(Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов)

Авторы (рабочая группа): И.Е.Чазова, председатель (Москва), Л.Г.Ратова, секретарь (Москва), С.А.Бойцов (Москва), Д.В.Небиеридзе (Москва)

Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation

Authors:

IE.Chazova, Chairman (Moscow); LG.Ratova, Secretary (Moscow); SA.Boitsov (Moscow), DV.Nebieridze (Moscow)

Комитет экспертов:

Карпов Ю.А., председатель (Москва), Белоусов Ю.Б. (Москва), Волкова Э.Г. (Челябинск), Галявич А.С. (Казань), Гринштейн Ю.И. (Красноярск), Ерегин С.Я. (Ярославль), Зыков К.А. (Москва), Карпов Р.С. (Томск), Кисляк О.А. (Москва), Кобалава Ж.Д. (Москва), Кухарчук В.В. (Москва), Литвин А.Ю. (Москва), Лопатин Ю.М. (Волгоград), Мартынов А.И. (Москва), Медведева И.В. (Тюмень), Милягин В.А. (Смоленск), Мычка В.Б. (Москва), Недбайкин А.М. (Брянск), Недогада С.В. (Волгоград), Никитин Ю.П. (Новосибирск), Оганов Р.Г. (Москва), Остроумова О.Д. (Москва), Ощепкова Е.В. (Москва), Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург), Подзолков В.И. (Москва), Поздняков Ю.М. (Московская область), Рогоза А.Н. (Москва), Симонова Г.И. (Новосибирск), Скворцова В.И. (Москва), Скибицкий В.В. (Краснодар), Терещенко С.Н. (Москва), Ткачева О.Н. (Москва), Туев А.В. (Пермь), Тюрина Т.В. (Ленинградская область), Фомин В.В. (Москва), Чихладзе Н.М. (Москва), Чумакова Г.А. (Барнаул), Шалаев С.В. (Тюмень), Шальнова С.А. (Москва), Шестакова М.В. (Москва), Якушин С.С. (Рязань)

1. Введение

Несмотря на усилия ученых, врачей и органов управления здравоохранением, артериальная гипертензия (АГ) в Российской Федерации (РФ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем.

Это обусловлено как широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения РФ имеет повышенный уровень артериального давления (АД)), так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ), главным образом определяющих высокую смертность в нашей стране. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», распространенность АГ среди населения в 2009 г. составила 40,8% (у мужчин 36,6%, у женщин 42,9%). Осведомленность больных АГ о наличии заболевания составляет 83,9–87,1%. Принимают антигипертензивные препараты (АГП) 69,5% больных АГ, из них эффективно лечатся 27,3%, а контролируют АД на целевом уровне 23,2% пациентов [1].

Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) в 2001 г. опубликовало первую версию Российских реко-

мендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ, в 2004 г. вышла их вторая версия, а в 2008 г. – третья. С этого времени были получены новые данные, требующие пересмотра рекомендаций. В связи с этим по инициативе Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ) и ВНОК разработаны данные рекомендации по диагностике и лечению АГ.

В основу настоящего документа легли рекомендации по лечению АГ Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2007 г. и 2009 г. [2, 3] и результаты крупных российских исследований по проблеме АГ. Так же как и в предыдущих версиях рекомендаций, величина АД рассматривается как один из элементов системы стратификации общего (суммарного) сердечно-сосудистого риска. При оценке общего сердечно-сосудистого риска учитывается большое количество переменных, но величина АД является определяющей в силу своей высокой прогностической значимости. При этом уровень АД является наиболее регулируемой переменной в системе стратификации. Как показывает опыт, эффективность действий врача при лечении каждого конкретного пациента и достижение успехов по контролю АД среди населения страны в целом в значительной степени зависят от согласованности действий и терапевтов, и кардиологов, что обеспечивается единым диагностическим и лечебным подходом. Именно эта задача рассматривалась в качестве основной при подготовке рекомендаций.

2. Определение

Под термином «артериальная гипертензия» подразумевают синдром повышения АД при гипертонической болезни (ГБ) и симптоматических АГ.

Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г.Ф.Лангом в 1948 г., соответствует употребляемому в других странах понятию «эссенциальная гипертензия».

Под ГБ принято понимать хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является АГ, не связанная с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными, в современных условиях часто устраняемыми причинами (симптоматические АГ). В силу того что ГБ – гетерогенное заболевание, имеющее довольно отчетливые клинико-патогенетические варианты с существенно различающимися на начальных этапах механизмами развития, в

научной литературе вместо термина «гипертоническая болезнь» часто используется понятие «артериальная гипертензия».

3. Классификация АГ

3.1. Определение степени повышения АД

Классификация уровней АД у лиц старше 18 лет представлена в таблице 1. Если значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) попадают в разные категории, то степень тяжести АГ оценивается по более высокой категории. Наиболее точно степень АГ может быть определена только у пациентов с впервые диагностированной АГ и у больных, не принимающих АГП. Результаты суточного мониторирования АД (СМАД) и самостоятельных измерений АД больными на дому могут помочь в диагностике АГ, но не заменяют повторные измерения АД в лечебном учреждении. Критерии диагностики АГ по результатам СМАД, измерений АД, сделанных врачом и самим пациентом в домашних условиях, различны. О наличии АГ при оценке результатов СМАД свидетельствует среднесуточное АД $\geq 130/80$ мм рт. ст., при самостоятельном измерении пациентом в домашних условиях АД $\geq 135/85$ мм рт. ст. и при измерении медицинским работником АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. (таблица 2).

Следует иметь в виду, что критерии повышенного АД в значительной мере являются условными, поскольку между уровнем АД и риском ССЗ существует прямая связь, начиная с величины 115/75 мм рт. ст. Однако использование классификации уровня АД упрощает диагностику и лечение АГ в повседневной практике.

3.2. Факторы, влияющие на прогноз, и оценка общего (суммарного) сердечно-сосудистого риска

Величина АД является важнейшим, но далеко не единственным фактором, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от величины АД, а также наличия или отсутствия сопутствующих факторов риска (ФР), поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС) (таблица 3).

По сравнению с предыдущими рекомендациями изменились критерии диагностики метаболического синдрома (МС) [4]. Значения общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) для диагностики дислипидемии (ДЛП) соответствуют Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [5].

В диагностике поражения сосудов по-прежнему используются такие критерии, как величина скорости пульсовой волны на участке между сонной и бедренной артериями более 12 м/с и лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9, а при оценке поражения почек уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² (MDRD формула*) или клиренс креатинина ниже 60 мл/мин (формула Кокрофта–Гаулта**).

* СКФ по MDRD формуле (мл/мин/1,73 м²) = $186 \times (\text{креатинин}/88, \text{мкмоль/л})^{-1,154} \times (\text{возраст, лет})^{-0,203}$ для женщин результат умножают на 0,742

** Клиренс креатинина по формуле

$$\text{Кокрофта–Гаулта} = \frac{88 \times (140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times \text{креатинин, мкмоль/л}}$$

для женщин результат умножают на 0,85

В зависимости от степени повышения АД, наличия ФР, ПОМ и АКС все больные АГ могут быть отнесены к одной из

четырёх групп риска: низкого, среднего, высокого и очень высокого дополнительного риска (таблица 4). Термин «дополнительный риск» используется, чтобы подчеркнуть, что риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них у пациентов с АГ всегда больше, чем средний риск в популяции. Эта система стратификации риска, учитывающая собственно ФР, ПОМ, сахарный диабет (СД), МС и АКС, разработана на основании результатов Фрамингемского исследования (Фрамингемская модель). Она достаточно проста, удобна в использовании и имеет большое значение при выборе тактики лечения больных (стартовая терапия АГ, определение целевого уровня АД и конечных целей лечения, необходимость назначения комбинированной терапии, потребность в статинах и других негипотензивных препаратах), которая зависит от начального уровня общего сердечно-сосудистого риска. По этой системе стратификации риск ССО определяется врачом после завершения полного обследования пациента.

Экспресс-оценка уровня риска может проводиться не только врачом, но и медицинской сестрой с использованием европейской системы стратификации SCORE, которая имеет такую же градацию величин риска, как и Фрамингемская модель, – низкий, средний, высокий и очень высокий. Но надо иметь в виду, что по Фрамингемской модели оценивается риск ССЗ и смерти, а по модели SCORE оценивается только риск сердечно-сосудистой смерти в течение 10 лет у больных, не имеющих доказанной ишемической болезни сердца (ИБС). По Фрамингемской модели низкому риску соответствует вероятность развития ССО и смерти от них в течение ближайших 10 лет менее 1%, среднему риску – 1–4%, высокому – 5–9% и очень высокому риску – 10% и более. Особого внимания требуют пациенты, имеющие высокий и очень высокий риск развития ССО как по Фрамингемской модели, так по системе SCORE (таблица 5). Систему стратификации риска SCORE у больных, имеющих высоковероятные ПОМ и АКС, целесообразно использовать как предварительную с последующим уточнением величины риска по методу стратификации, основанному на Фрамингемской модели после проведения дополнительного обследования.

3.3. Формулировка диагноза

При формулировании диагноза по возможности максимально полно должны быть отражены ФР, ПОМ, АКС, сердечно-сосудистый риск. Степень повышения АД обязательно указывается у пациентов с впервые диагностированной АГ, у остальных больных пишется достигнутая степень АГ. Если больной находился в стационаре, то в диагнозе указывается степень АГ на момент поступления. Необходимо также указать стадию заболевания, чему в России по-прежнему придают большое значение. Согласно трехстадийной классификации ГБ, ГБ I стадии предполагает отсутствие ПОМ, ГБ II стадии – присутствие изменений со стороны одного или нескольких органов-мишеней. Диагноз ГБ III стадии устанавливается при наличии АКС.

При отсутствии АКС термин «гипертоническая болезнь» в силу своей высокой прогностической значимости закономерно занимает первую позицию в структуре диагноза. При наличии АКС, сопровождающихся высокой степенью нарушения функции или протекающих в острой форме (например, острый коронарный синдром), «гипертоническая болезнь» в структуре диагноза сердечно-сосудистой патологии может занимать не первую позицию. При вторичных формах АГ, «артериальная гипертензия», как правило, занимает не первое место в структуре диагноза.

Таблица 1. Классификация уровней АД, мм рт. ст.

Категория АД	Систолическое АД		Диастолическое АД
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99
АГ 2-й степени	160–179	и/или	100–109
АГ 3-й степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ*	≥140	и	<90

* ИСАГ должна классифицироваться на 1, 2, 3 степень согласно уровню систолического АД.

Таблица 2. Пороговые уровни АД (в мм рт. ст.) для диагностики АГ по данным различных методов измерения

Показатель	Систолическое АД		Диастолическое АД
Клиническое или офисное АД	140	и/или	90
СМАД: среднесуточное АД	125–130	и/или	80
Дневное АД	130–135	и/или	85
Ночное АД	120	и/или	70
Домашнее АД	130–135	и/или	85

Примеры диагностических заключений:

- ГБ I стадии. Степень АГ 2. Дислипидемия. Риск 2 (средний).
- ГБ II стадии. Достигнутая степень АГ 3. ДЛП. ГЛЖ. Риск 4 (очень высокий).
- ГБ III стадии. Степень АГ 2. ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Риск 4 (очень высокий).
- ГБ II стадии. Достигнутая степень АГ 2. Атеросклероз аорты, сонных артерий. Риск 3 (высокий).
- ГБ III стадии. Достигнутая степень АГ 1. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Перемежающаяся хромота. Риск 4 (очень высокий).
- ГБ I стадии. Степень АГ 1. СД типа 2. Риск 3 (высокий).
- ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный (крупноочаговый) и атеросклеротический кардиосклероз. ГБ III стадии. Достигнутая степень АГ 1. Риск 4 (очень высокий).
- ГБ II стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. ГЛЖ. Ожирение II степени. Нарушение толерантности к глюкозе. Риск 4 (очень высокий).
- Феохромоцитома правого надпочечника. Степень АГ 3. ГЛЖ. Риск 4 (очень высокий).

4. Диагностика

Обследование пациентов с АГ проводится в соответствии со следующими задачами:

- определение стабильности повышения АД и степени тяжести АГ (таблица 1);
- исключение вторичной (симптоматической) АГ или идентификация ее формы;
- оценка общего сердечно-сосудистого риска:
 - выявление других ФР ССЗ, диагностика ПОМ и АКС, которые могут повлиять на прогноз и эффективность лечения.

Диагностика АГ и последующее обследование включают следующие этапы:

- повторные измерения АД;
- выяснение жалоб и сбор анамнеза;
- физикальное обследование;
- лабораторно-инструментальные методы исследования: более простые на I этапе и более сложные на II этапе обследования.

4.1. Правила измерения АД

4.1.1. Способы измерения АД

Измерение АД проводит врач или медицинская сестра в амбулаторных условиях или стационаре (клиническое АД). Кроме того, АД также может регистрировать сам пациент или родственники в домашних условиях – самоконтроль АД (СКАД). Суточное мониторирование АД проводят медицинские работники амбулаторно или в условиях стационара. Клиническое измерение АД имеет наибольшую доказательную базу для обоснования классифи-

кации уровней АД, прогноза рисков, оценки эффективности терапии. Точность измерения АД и, соответственно, гарантия правильной диагностики АГ, определения ее степени тяжести зависят от соблюдения правил по его измерению.

Для измерения АД имеет значение соблюдение следующих условий.

4.1.2. Положение больного

Сидя в удобной позе; рука на столе и находится на уровне сердца; манжета накладывается на плечо, нижний край ее на 2 см выше локтевого сгиба.

4.1.3. Условия измерения АД

- Исключается употребление кофе и крепкого чая в течение 1 ч перед исследованием.
- Рекомендуются не курить в течение 30 мин до измерения АД.
- Отменяется прием симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли.
- АД измеряется в покое после 5-минутного отдыха; в случае если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует продлить до 15–30 мин.

4.1.4. Оснащение

- Размер манжеты должен соответствовать размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча; для взрослых лиц применяется манжета шириной 12–13 см и длиной 30–35 см (средний размер); но необходимо иметь в наличии большую и маленькую манжету для полных и худых рук соответственно.
- Столбик ртути или стрелка тонометра перед началом измерения должны находиться на нулевой отметке.

4.1.5. Кратность измерения

- Для оценки уровня АД на каждой руке следует выполнить не менее двух измерений с интервалом не менее 1 мин; при разнице АД ≥5 мм рт. ст. производят одно дополнительное измерение; за конечное (регистрируемое) значение принимается минимальное из трех измерений.
- Для диагностики АГ при небольшом повышении АД повторное измерение (2–3 раза) проводят через несколько месяцев.
- При выраженном повышении АД и наличии ПОМ, высоким и очень высоким риске ССО повторные измерения АД проводят через несколько дней.

4.1.6. Техника измерения

- Быстро накачать воздух в манжету до уровня давления, на 20 мм рт. ст. превышающего САД (по исчезновению пульса).
- АД измеряют с точностью до 2 мм рт. ст.
- Снижать давление в манжете со скоростью примерно 2 мм рт. ст. в 1 секунду.

Таблица 3. Критерии стратификации риска

Факторы риска	Поражение органов мишеней
<ul style="list-style-type: none"> • Величина пульсового АД (у пожилых) • Возраст (мужчины >55 лет; женщины >65 лет) • Курение • Дислипидемия: ОХС >5,0 ммоль/л (190 мг/дл) или ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л (115 мг/дл) или ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и <1,2 ммоль/л (46 мг/дл) для женщин или ТГ >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) • Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (102–25 мг/дл) • НТГ • Семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин <55 лет; у женщин <65 лет) • АО (ОТ >102 см для мужчин и >88 см для женщин) при отсутствии МС* 	<p>ГЛЖ</p> <ul style="list-style-type: none"> • ЭКГ: признак Соколова–Лайона >38 мм; Корнельское произведение >2440 мм × мс • ЭхоКГ: ИММЛЖ ≥125 г/м² для мужчин и ≥110 г/м² для женщин <p>Сосуды</p> <ul style="list-style-type: none"> • УЗ-признаки утолщения стенки артерии (ТИМ >0,9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов • Скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии >12 м/с • Лодыжечно-плечевой индекс <0,9 <p>Почки</p> <ul style="list-style-type: none"> • Небольшое повышение сывороточного креатинина: 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл) для мужчин или 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл) для женщин • Низкая СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (MDRD-формула) или низкий клиренс креатинина <60 мл/мин (формула Кокрофта–Гаулта) • МАУ 30–300 мг/сут • Отношение альбумин/креатинин в моче ≥22 мг/г (2,5 мг/ммоль) для мужчин и ≥31 мг/г (3,5 мг/ммоль) для женщин
<p>Сахарный диабет</p> <ul style="list-style-type: none"> • Глюкоза в плазме крови натощак ≥7,0 ммоль/л (126 мг/дл) при повторных измерениях • Глюкоза в плазме крови после еды или через 2 ч после приема 75 г глюкозы >11,0 ммоль/л (198 мг/дл) 	<p>Ассоциированные клинические состояния</p> <p>ЦВБ</p> <ul style="list-style-type: none"> • ишемический МИ • геморрагический МИ • ТИА <p>Заболевания сердца</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИМ • стенокардия • коронарная реваскуляризация • ХСН <p>Заболевания почек</p> <ul style="list-style-type: none"> • диабетическая нефропатия • почечная недостаточность: сывороточный креатинин >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и >124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин <p>Заболевания периферических артерий</p> <ul style="list-style-type: none"> • расслаивающая аневризма аорты • симптомное поражение периферических артерий <p>Гипертоническая ретинопатия</p> <ul style="list-style-type: none"> • кровоизлияния или экссудаты • отек соска зрительного нерва
<p>Метаболический синдром</p> <p>Основной критерий – АО (ОТ >94 см для мужчин и >80 см для женщин) Дополнительные критерии: АД ≥130/85 мм рт. ст., ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л для мужчин или <1,2 ммоль/л для женщин, ТГ >1,7 ммоль/л, гипергликемия натощак ≥6,1 ммоль/л, НТГ – глюкоза плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы ≥7,8 и ≤11,1 ммоль/л</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сочетание основного и 2 из дополнительных критериев указывает на наличие МС 	

*При диагностике МС используются критерии, указанные в данной таблице в подразделе «Метаболический синдром». См. здесь и далее: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе; ЦВБ – цереброваскулярные болезни; ОТ – окружность талии; АО – абдоминальное ожирение; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; УЗ – ультразвуковой; ТИМ – толщина интима-медиа; МАУ – микроальбуминурия.

Таблица 4. Стратификация риска у больных АГ*

ФР, ПОМ и СЗ	АД, мм рт. ст.		
	АГ 1-й степени 140–159/90–99	АГ 2-й степени 160–179/100–109	АГ 3-й степени ≥180/110
Нет ФР	Низкий дополнительный риск	Средний дополнительный риск	Высокий дополнительный риск
1–2 ФР	Средний дополнительный риск	Средний дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
≥3 ФР, ПОМ, МС или СД	Высокий дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
АКС	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск

*Точность определения общего сердечно-сосудистого риска напрямую зависит от того, насколько полно проведено клинично-инструментальное и биохимическое обследование больного. Без данных УЗИ сердца и сосудов для диагностики ГЛЖ и утолщения стенки (или наличия бляшки) сонных артерий до 50% больных АГ могут быть ошибочно отнесены к категории низкого или среднего риска вместо высокого или очень высокого.

См. здесь и далее: СЗ – сопутствующие заболевания.

Таблица 5. Пациенты с высоким и очень высоким риском

<ul style="list-style-type: none"> • САД ≥180 мм рт. ст. и/или ДАД ≥110 мм рт. ст. • САД >160 мм рт. ст. при низком ДАД (<70 мм рт. ст.) • Сахарный диабет • Метаболический синдром • ≥3 факторов риска • Поражение органов мишеней: <ul style="list-style-type: none"> - ГЛЖ, по данным ЭКГ или ЭхоКГ - УЗ-признаки утолщения стенки сонной артерии (ТИМ >0,9 мм или атеросклеротическая бляшка) - увеличение жесткости стенки артерий - умеренное повышение сывороточного креатинина - уменьшение СКФ или клиренса креатинина - микроальбуминурия или протеинурия • Ассоциированные клинические состояния
--

- Уровень давления, при котором появляется 1-й тон, соответствует САД (1 фаза тонов Короткова).
- Уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (5 фаза тонов Короткова) соответствует ДАД; у детей, подростков и молодых людей сразу после физической нагрузки, у беременных и при некоторых патологических состояниях у взрослых, когда невозможно определить 5 фазу, следует попытаться определить 4 фазу тонов Короткова, которая характеризуется значительным ослаблением тонов.
- Если тоны очень слабы, то следует поднять руку и выполнить несколько сжимающих движений кистью, затем измерение повторить, при этом не следует сильно сдавливать артерию мембраной фонендоскопа.
- При первичном осмотре пациента следует измерить давление на обеих руках; в дальнейшем измерения проводят на той руке, на которой АД выше.
- У больных старше 65 лет при наличии СД и у лиц, получающих антигипертензивную терапию (АГТ), следует также произвести измерение АД через 2 мин пребывания в положении стоя.
- Целесообразно измерять АД на ногах, особенно у больных моложе 30 лет; измерение проводится с помощью широкой манжеты (той же, что и у лиц с ожирением); фонендоскоп располагается в подколенной ямке; для выявления окклюзирующих поражений артерий и оценки лодыжечно-плечевого индекса измеряют САД с помощью манжеты, расположенной на лодыжке, и/или ультразвуковым методом.
- Частота сердечных сокращений подсчитывается по пульсу на лучевой артерии (минимум за 30 секунд) после второго измерения АД в положении сидя.

4.1.7. Измерение АД в домашних условиях

Показатели АД, полученные в домашних условиях, могут стать ценным дополнением к клиническому АД при диагностике АГ и контроле за эффективностью лечения, но предполагают применение других нормативов. Принято считать, что величина АД 140/90 мм рт. ст., измеренная на приеме у врача, соответствует АД примерно 130–135/85 мм рт. ст. при измерении дома. Оптимальная величина АД при самоконтроле составляет 130/80 мм рт. ст. Для СКАД могут быть использованы традиционные тонометры со стрелочными манометрами, но в последние годы предпочтение отдается автоматическим и полуавтоматическим приборам для домашнего применения, прошедшим строгие клинические испытания для подтверждения точности измерений. Следует с осторожностью трактовать результаты, полученные с помощью большинства имеющихся в настоящее время приборов, которые измеряют АД на запястье; необходимо также иметь в виду, что приборы, измеряющие АД в артериях пальцев кисти, отличает низкая точность получаемых при этом значений АД.

Величины АД, полученные при СКАД, позволяют точнее судить о прогнозе ССО. Проведение его показано при подозрении на изолированную клиническую АГ (ИКАГ) и изолированную амбулаторную АГ (ИААГ), при необходимости длительного контроля АД на фоне медикаментозного лечения, при АГ, резистентной к лечению. СКАД может применяться при диагностике и лечении АГ у беременных, пациентов с СД, пожилых лиц.

СКАД обладает следующими достоинствами:

- дает дополнительную информацию об эффективности АГТ;
- улучшает приверженность пациентов к лечению;
- измерение проводится под контролем пациента, поэтому, в отличие от СМАД, полученные цифры АД вызывают меньше сомнений по поводу надежности работы аппарата и условий измерения АД.

СКАД не может быть рекомендован в следующих ситуациях:

- измерение вызывает беспокойство у пациента;
- пациент склонен использовать полученные результаты для самостоятельной коррекции терапии.

Вместе с тем необходимо учитывать, что СКАД не может дать информацию об уровнях АД в течение «повседневной» дневной активности, особенно у работающей части населения, и в ночные часы.

4.1.8. Суточное мониторирование АД

Клиническое АД является основным методом определения величины АД и стратификации риска, но СМАД имеет ряд определенных достоинств:

- дает информацию об АД в течение «повседневной» дневной активности и ночные часы;
- позволяет уточнить прогноз ССО;
- более тесно связано с изменениями в органах-мишенях исходно и наблюдаемой их динамикой в процессе лечения;
- более точно оценивает антигипертензивный эффект терапии, так как позволяет уменьшить эффект «белого халата» и плацебо.

СМАД предоставляет важную информацию о состоянии механизмов сердечно-сосудистой регуляции, в частности позволяет определять суточный ритм АД, ночную гипотензию и гипертензию, динамику АД во времени и равномерность антигипертензивного эффекта препарата.

Ситуации, в которых выполнение СМАД наиболее целесообразно:

- повышенная лабильность АД при повторных измерениях, визитах или по данным самоконтроля;
- высокие значения клинического АД у пациентов с малым числом ФР и отсутствием характерных для АГ изменений органов-мишеней;
- нормальные значения клинического АД у пациентов с большим числом ФР и/или наличием характерных для АГ изменений органов-мишеней;
- большие отличия в величине АД на приеме и по данным самоконтроля;
- резистентность к АГТ;
- эпизоды гипотензии, особенно у пожилых пациентов и больных СД;
- АГ у беременных и подозрение на преэклампсию.

Для проведения СМАД могут быть рекомендованы только аппараты, успешно прошедшие строгие клинические испытания по международным протоколам для подтверждения точности измерений. При интерпретации данных СМАД основное внимание должно быть уделено средним значениям АД за день, ночь и сутки (и их соотношениям). Остальные показатели представляют несомненный интерес, но требуют дальнейшего накопления доказательной базы.

4.1.9. Изолированная клиническая АГ

У некоторых лиц при измерении АД медицинским персоналом регистрируемые величины АД соответствуют АГ, тогда как показатели СМАД или АД, измеренного в домашних условиях, остаются в пределах нормальных величин, т.е. имеет место АГ «белого халата», или что более предпочтительно «изолированная клиническая АГ». ИКАГ выявляется примерно у 15% лиц в общей популяции. У этих лиц риск ССО меньше, чем у больных АГ. Однако по сравнению с нормотониками у этой категории лиц чаще наблюдаются органные и метаболические изменения. Достаточно часто ИКАГ со временем трансформируется в обычную АГ. Предвидеть возможность выявления АГ в каждом конкретном случае сложно, однако чаще ИКАГ наблюдается при АГ I степени у женщин, пожилых, некурящих лиц, недавно выявленной АГ и небольшом числе измерений АД в амбулаторных и клинических условиях.

Диагностику ИКАГ проводят на основании данных СКАД и СМАД. При этом наблюдается повышение клинического АД при повторных измерениях (как минимум трижды), тогда как показатели СКАД (среднее значение АД за 7 дней измерения) и СМАД находятся в пределах нормы (таблица 1). Диагностика ИКАГ, по данным СКАД и СМАД, может не совпадать, причем особенно ча-

Таблица 6. Рекомендации по сбору анамнеза у больных АГ

1. Длительность существования АГ, уровни повышения АД, наличие гипертонических кризов.
2. Диагностика вторичных форм АГ:
 - семейный анамнез почечных заболеваний (поликистоз почек);
 - наличие в анамнезе почечных заболеваний, инфекций мочевого пузыря, гематурии, злоупотребление анальгетиками (паренхиматозные заболевания почек);
 - употребление различных лекарств или веществ: оральные противозачаточные средства, назальные капли, стероидные и нестероидные противовоспалительные средства, кокаин, эритропоэтин, циклоспорин;
 - эпизоды пароксизмального потоотделения, головных болей, тревоги, сердцебиений (феохромоцитома);
 - мышечная слабость, парестезии, судороги (альдостеронизм)
3. Факторы риска:
 - наследственная отягощенность по АГ, ССЗ, ДЛП, СД;
 - наличие в анамнезе больного ССЗ, ДЛП, СД;
 - курение;
 - нерациональное питание;
 - ожирение;
 - низкая физическая активность;
 - храп и указания на остановки дыхания во время сна (сведения со слов родственников пациента);
 - личностные особенности пациента
4. Данные, свидетельствующие о ПОМ и АКС:
 - головной мозг и глаза – головная боль, головокружения, нарушение зрения, речи, ТИА, сенсорные и двигательные расстройства;
 - сердце – сердцебиение, боли в грудной клетке, одышка, отеки;
 - почки – жажда, полиурия, никтурия, гематурия, отеки;
 - периферические артерии – похолодание конечностей, перемежающаяся хромота.
5. Предшествующая антигипертензивная терапия: применяемые антигипертензивные препараты, их эффективность и переносимость
6. Оценка возможности влияния на АГ факторов окружающей среды, семейного положения, рабочей обстановки

Примечание. См. здесь и далее: ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Таблица 7. Данные физикального обследования, указывающие на вторичный характер АГ и органную патологию

Признаки вторичной АГ:

- симптомы болезни или синдрома Иценко-Кушинга;
- нейрофиброматоз кожи (может указывать на феохромоцитому);
- при пальпации увеличенные почки (поликистоз почек, объемные образования);
- аускультация области живота – шумы над областью брюшного отдела аорты, почечных артерий (стеноз почечных артерий – вазоренальная АГ);
- аускультация области сердца, грудной клетки (коарктация аорты, заболевания аорты);
- ослабленный или запаздывающий пульс на бедренной артерии и сниженный уровень АД на бедренной артерии (коарктация аорты, атеросклероз, неспецифический аортоартериит).

Признаки ПОМ и АКС:

- головной мозг – двигательные или сенсорные расстройства;
- сетчатка глаза – изменения сосудов глазного дна;
- сердце – смещение границ сердца, усиление верхушечного толчка, нарушения ритма сердца, оценка симптомов ХСН (хрипы в легких, наличие периферических отеков, определение размеров печени);
- периферические артерии – отсутствие, ослабление или асимметрия пульса, похолодание конечностей, симптомы ишемии кожи;
- сонные артерии – систолический шум.

Показатели висцерального ожирения:

- увеличение ОТ (в положении стоя) у мужчин от >102 см, у женщин от >88 см;
- повышение ИМТ [масса тела (кг)/рост (м)²]: избыточная масса тела – ИМТ ≥ 25 кг/м², ожирение – ИМТ ≥ 30 кг/м²

Примечание. См. здесь и далее: ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

сто это наблюдается у работающих пациентов. В этих случаях необходимо ориентироваться на данные СМАД. Установление данного диагноза требует проведения исследования для уточнения наличия ФР и ПОМ. У всех пациентов с ИКАГ необходимо использовать немедикаментозные методы лечения АГ. При наличии высокого и очень высокого риска ССО рекомендуется начать АГТ.

4.1.10. Изолированная амбулаторная АГ

Обратным феноменом для ИКАГ является «изолированная амбулаторная АГ» (ИААГ), или «маскированная» АГ, когда при измерении АД в медицинском учреждении выявляются нормальные величины АД, но результаты СКАД и/или СМАД указывают на наличие АГ. Информация об ИААГ пока весьма ограничена, но известно, что она выявляется примерно у 12–15% лиц в общей популяции. У этих пациентов по сравнению с нормотониками чаще выявляются ФР, ПОМ, а риск ССО практически такой же, как у пациентов с АГ.

4.1.11. Центральное АД

В артериальном русле наблюдаются сложные гемодинамические явления, приводящие к появлению так назы-

ваемых «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 различных магистральных сосудах и не совпадает с измеренным на плече. Так, хорошо известен факт, что в норме САД на нижних конечностях превосходит САД, измеренное на плече, на 5–20%. Большое прогностическое значение имеет АД в восходящей или центральной части аорты или «центральное» АД. В последние годы появились специальные методики (например, апланационная тонометрия лучевой или сонной артерии), которые позволяют исходя из количественной сфигмограммы и АД, измеренного на плече, рассчитывать центральное АД. Исследования показали, что это расчетное центральное АД в аорте может оказаться ценным при оценке эффективности проводимой терапии и, по-видимому, позволит выявить дополни-

тельную группу пациентов с «псевдогипертонией», у которых имеет место нормальное центральное давление, но повышенное АД на плече из-за аномально высокой суммы прямой и отраженной волн давления в верхних конечностях. У пожилых больных большой вклад в повышение АД в плечевой артерии относительно АД в аорте вносит повышение жесткости ее стенки. Эти факты, несомненно, необходимо учитывать, но доказательная база в отношении преимуществ расчетного центрального давления перед традиционным АД, измеряемым на плече, требует проведения дальнейших полномасштабных исследований.

4.2. Методы обследования

После выявления АГ следует обследовать пациента на предмет исключения симптоматических АГ, определить степень и стадию АГ, а также риск ССО.

4.2.1. Сбор анамнеза

Тщательно собранный анамнез обеспечивает возможность получения важной информации о сопутствующих ФР, признаках ПОМ, АКС и вторичных формах АГ. В таблице 6 представлены сведения, которые необходимо выяснить у пациента при беседе с ним.

4.2.2. Физикальное исследование

Физикальное обследование больного АГ направлено на выявление ФР, признаков вторичного характера АГ и органических поражений. Измеряют рост, массу тела с вычислением индекса массы тела (ИМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$ и окружность талии (ОТ). Данные физикального обследования, указывающие на вторичный характер АГ, и органические поражения представлены в таблице 7.

4.2.3. Лабораторные и инструментальные методы исследования

При обследовании больного АГ необходимо идти от простых методов исследования к более сложным. На первом этапе выполняют рутинные исследования, обязательные у каждого больного для диагностики АГ. Если на этом этапе у врача отсутствуют основания подозревать вторичный характер АГ и полученных данных достаточно для четкого определения группы риска пациента и, соответственно, тактики лечения, то на этом обследовании может быть закончено. На втором этапе рекомендуются дополнительные исследования для уточнения формы вторичной АГ, оценки ФР, ПОМ и АКС. Профильные специалисты по показаниям проводят углубленное обследование пациента, когда требуется подтвердить вторичный характер АГ и тщательно оценить состояние больных при осложненном течении АГ (таблица 8).

4.2.4. Исследование состояния органов-мишеней

Обследование с целью выявления ПОМ чрезвычайно важно, так как оно позволяет не только определить риск развития ССО, но и проследить за состоянием больных в динамике, оценить эффективность и безопасность АГТ. Для выявления ПОМ используют дополнительные методы исследования сердца, магистральных артерий, почек, головного мозга. Выполнение этих исследований показано в тех случаях, когда они могут повлиять на оценку уровня риска и тактику ведения пациента.

Сердце. Для оценки состояния сердца выполняются ЭКГ и ЭхоКГ. ЭКГ по критериям индекса Соколова-Лайона ($SV_1 + RV_5-6 > 38$ мм) и Корнельского произведения ($(RAVL + SV_3) \text{ мм} \times QRS \text{ мс} > 2440 \text{ мм} \times \text{мс}$) позволяет выявить ГЛЖ. Более чувствительным и специфичным методом оценки поражения сердца при АГ является расчет ИММЛЖ с помощью ЭхоКГ*. Верхнее значение нормы для этого показателя составляет $124 \text{ г}/\text{м}^2$ для мужчин и $109 \text{ г}/\text{м}^2$ для женщин. По соотношению толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и его радиуса (РЛЖ), а также с учетом величины ИММЛЖ можно определить тип ремоделирования ЛЖ. При ТЗСЛЖ/РЛЖ $> 0,42$ и увеличении ИММЛЖ имеет место концентрическая ГЛЖ, при ТЗСЛЖ/РЛЖ $< 0,42$ и увеличении ИММЛЖ – эксцентрическая ГЛЖ, в случае же ТЗСЛЖ/РЛЖ $> 0,42$ и нормальном

ИММЛЖ – концентрическое ремоделирование. Прогностически наименее благоприятной является концентрическая ГЛЖ. ЭхоКГ позволяет также оценить диастолическую и систолическую функции ЛЖ.

*Масса миокарда ЛЖ (r) =

$$1,04 \times [(ТМЖП, \text{ см} + ТЗС, \text{ см} + КДР, \text{ см})^3 - (КДР, \text{ см})^3] - 13,6 [6].$$

ИММЛЖ = ММЛЖ/площадь поверхности тела

Площадь поверхности тела =

$$\text{масса тела}^{0,425} (\text{кг}) \times \text{рост}^{0,725} (\text{см}) \times 0,007184 (\text{г}/\text{м}^2).$$

Сосуды. Для диагностики поражения магистральных артериальных сосудов при АГ проводят УЗИ общей сонной артерии, что позволяет выявить признаки ремоделирования (гипертрофии) ее стенки по увеличению ТИМ $> 0,9$ мм. ТИМ $> 1,3$ мм, или локальное утолщение на $0,5$ мм, или на 50% относительно соседних участков в области бифуркации или внутренней сонной артерии, расценивается как признак ее атеросклеротического поражения.

С помощью доплерографии на сосудах лодыжки и плеча или измерения на них АД можно рассчитать лодыечно-плечевой индекс. Снижение его величины менее $0,9$ свидетельствует об облитерирующем поражении артерий нижних конечностей и может расцениваться как косвенный признак выраженного атеросклероза.

Существует высокая степень корреляции между вероятностью развития ССО и жесткостью крупных (эластических) артерий, оцениваемой по величине скорости распространения пульсовой волны на участке между сонной и бедренной артериями. Наибольшая вероятность осложнений наблюдается при повышении скорости пульсовой волны более $12 \text{ м}/\text{с}$.

Почки. Для диагностики патологии почек и уточнения их функционального состояния исследуют уровень креатинина в сыворотке крови и экскрецию белка с мочой. Обязательно рассчитывают клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Гаулта и СКФ по MDRD-формуле. Клиренс креатинина ниже $60 \text{ мл}/\text{мин}$, или СКФ $< 60 \text{ мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2$, свидетельствует о начальных изменениях функции почек даже при нормальном уровне креатинина в крови. Исследование мочи на наличие альбумина с помощью тест-полосок проводят всем пациентам. При отрицательном результате рекомендуется использование специальных методов для выявления МАУ ($30-300 \text{ мг}/\text{сут}$). МАУ подтверждает наличие у пациента нефропатии, которая является важным предиктором ССО. Показано определение концентрации мочевой кислоты в крови, так как гиперурикемия часто наблюдается при нелеченой АГ, особенно в рамках МС, и может коррелировать с наличием нефроангиосклероза.

Исследование сосудов глазного дна целесообразно у молодых пациентов и больных с тяжелой АГ, так как небольшие изменения сосудов сетчатки часто являются неспецифичными и присутствуют без связи с АГ. Выраженные изменения – кровоизлияния, экссудаты и отек соска зрительного нерва – у больных с тяжелой АГ ассоциируются с повышенным сердечно-сосудистым риском.

Головной мозг. Проведение КТ или МРТ позволяет уточнить наличие, характер и локализацию патологических изменений, выявить зоны лейкоареоза и бессимптомно перенесенные МИ. Эти методы относятся к дорогостоящим и не являются повсеместно доступными, но их высокая информативность служит основанием для широкого использования в клинической практике. У пожилых пациентов с АГ часто необходимо проведение специальных тестов с использованием опросников для раннего выявления нарушения когнитивных функций.

4.2.5. Генетический анализ у больных АГ

У больных АГ часто прослеживается отягощенный семейный анамнез по ССЗ, что является основанием предполагать ее наследственный характер. ГБ имеет многофа-

Таблица 8. Лабораторно-инструментальные методы исследования

Обязательные исследования:

- общий анализ крови и мочи;
- содержание в плазме крови глюкозы (натощак);
- содержание в сыворотке крови ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, креатинина;
- определение клиренса креатинина (по формуле Кокрофта-Гаулта) или СКФ (по формуле MDRD);
- ЭКГ.

Исследования, рекомендуемые дополнительно:

- содержание в сыворотке крови мочевой кислоты, калия;
- ЭхоКГ;
- определение МАУ;
- исследование глазного дна;
- УЗИ почек и надпочечников;
- УЗИ брахиоцефальных и почечных артерий;
- рентгенография органов грудной клетки;
- СМАД и СКАД;
- определение лодыжечно-плечевого индекса;
- определение скорости пульсовой волны (показатель ригидности магистральных артерий);
- пероральный тест толерантности к глюкозе – при уровне глюкозы в плазме крови $>5,6$ ммоль/л (100 мг/дл);
- количественная оценка протеинурии (если диагностические полоски дают положительный результат).

Углубленное исследование:

- осложненная АГ – оценка состояния головного мозга, миокарда, почек, магистральных артерий;
- выявление вторичных форм АГ – исследование в крови концентрации альдостерона, кортикостероидов, активности ренина; определение катехоламинов и их метаболитов в суточной моче и/или в плазме крови; брюшная аортография; КТ или МРТ надпочечников, почек и головного мозга, КТ или МРА

Примечание. См. здесь и далее: УЗИ – ультразвуковое сканирование; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; МРА – магнитно-резонансная ангиография.

кторную этиологию и относится к полигенным заболеваниям. В ряде исследований показано повышение уровня экспрессии и наличие «неблагоприятных» вариантов полиморфизма генов, кодирующих прессорные системы регуляции АД, такие как ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), ангиотензиноген, рецепторы к ангиотензину II (АП) и др. Роль этих генетических факторов в патогенезе ГБ нуждается в дальнейшем изучении. Генетическая предрасположенность к АГ может оказывать влияние на эффективность и переносимость АГТ. В клинической практике важно обнаружить или исключить редкие, моногенные формы наследственной АГ. К ним относятся, в частности, синдром Лиддла, патология амилоидчувствительных эпителиальных натриевых каналов, синдром кажущейся избыточности минералокортикоидной активности и гиперальдостеронизм, корригируемый глюкокортикоидами. Генетическое исследование и выявление мутантного гена позволяют в таких случаях выявить причину АГ и в ряде случаев провести патогенетическую терапию.

5. Тактика ведения больных АГ**5.1. Цели терапии**

Основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития ССО и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых ФР (курение, ДЛП, гипергликемия, ожирение), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний (ИБС, СД и др.).

При лечении больных АГ величина АД должна быть менее 140/90 мм рт. ст., что является ее целевым уровнем. При хорошей переносимости назначенной терапии целесообразно снижение АД до более низких значений. У пациентов с высоким и очень высоким риском ССО необходимо снизить АД до 140/90 мм рт. ст. и менее в течение 4 нед. В дальнейшем при условии хорошей переносимости рекомендуется снижение АД до 130–139/80–89 мм рт. ст. При проведении АГТ следует иметь в виду, что бывает трудно достичь уровня САД <140 мм рт. ст. у пациентов с СД, ПОМ, у пожилых больных и уже имеющих ССО. Достижение более низкого целевого уровня АД возможно только при хо-

рошей переносимости и может занимать больше времени, чем его снижение до величины менее 140/90 мм. рт. ст. При плохой переносимости снижения АД рекомендуется его снижение в несколько этапов. На каждом этапе АД снижается на 10–15% от исходного уровня за 2–4 нед с последующим перерывом для адаптации пациента к более низким величинам АД. Следующий этап снижения АД и, соответственно, усиление АГТ в виде увеличения доз и/или количества принимаемых препаратов возможны только при условии хорошей переносимости уже достигнутых величин АД. Если переход на следующий этап вызывает ухудшение состояния пациента, целесообразно вернуться на предыдущий уровень еще на некоторое время. Таким образом, снижение АД до целевого уровня происходит в несколько этапов, число которых индивидуально и зависит как от исходного уровня АД, так и от переносимости АГТ. Использование этапной схемы снижения АД с учетом индивидуальной переносимости, особенно у пациентов с высоким и очень высоким риском ССО, позволяет достичь целевого уровня АД и избежать эпизодов гипотонии, с которыми связано увеличение риска развития ИМ и МИ. При достижении целевого уровня АД необходимо учитывать нижнюю границу снижения САД до 110–115 мм рт. ст. и ДАД до 70–75 мм рт. ст., а также следить за тем, чтобы в процессе лечения не происходило увеличения пульсового АД у пожилых пациентов, что возникает главным образом за счет снижения ДАД.

5.2. Общие принципы ведения больных

После оценки сердечно-сосудистого риска выработывается индивидуальная тактика ведения пациента. Важнейшими ее аспектами являются решения о целесообразности и выборе медикаментозной терапии. При определении показаний к АГТ следует учитывать степень сердечно-сосудистого риска и величину АД. Степень сердечно-сосудистого риска служит основным показанием для назначения АГТ (таблица 9).

Рекомендации по изменению ОЖ следует давать всем пациентам, имеющим АГ (или высокое нормальное АД в сочетании хотя бы с одним фактором риска), и этому должно уделяться особое внимание. У лиц с высоким и очень высоким суммарным сердечно-сосудистым риском независимо от уровня АД АГТ назначают немедленно. При среднем риске у больных АГ 1-2-й степени рекомен-

Таблица 9. Тактика ведения больных АГ в зависимости от риска ССО

ФР, ПОМ и СЗ	Артериальное давление, мм рт. ст.		
	АГ 1-й степени 140–159/90–99	АГ 2-й степени 160–179/100–109	АГ 3-й степени ≥180/110
Нет ФР	Изменение ОЖ на несколько месяцев, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
1–2 ФР	Изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
≥3 ФР, ПОМ, МС или СД	Изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
АКС	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию

Примечание. См. здесь и далее: ОЖ – образ жизни.

дуется изменение ОЖ с оценкой состояния больного через несколько недель и началом медикаментозного лечения в случае сохранения АГ. При низком риске у лиц с АГ 1-й степени рекомендуется изменение ОЖ с оценкой состояния больного через несколько месяцев и началом медикаментозного лечения в случае безуспешности предпринимаемых усилий в отношении нормализации АД (АД ≥ 140/90 мм рт. ст.). Таким образом, лечение АГ необходимо начинать при величине АД 140/90 мм рт. ст., так как нет убедительных доказательств эффективности АГТ при АД < 140/90 мм рт. ст. Лицам с высоким нормальным АД обязательно рекомендуют изменение ОЖ, а решение о начале лекарственной терапии принимают индивидуально. Наиболее вероятной ее назначение в случае наличия у больного АКС или ПОМ, особенно в комбинации с другими ФР. У лиц с высоким нормальным АД, имеющих только ФР, предписывается изменение ОЖ.

5.3. Мероприятия по изменению образа жизни

Мероприятия по изменению ОЖ рекомендуют всем больным, в том числе получающим медикаментозную терапию. Они позволяют:

- снизить АД;
- уменьшить потребность в АГП и повысить их эффективность;
- благоприятно повлиять на имеющиеся ФР;
- осуществить первичную профилактику ГВ у больных с высоким нормальным АД и у имеющих ФР.

Немедикаментозные методы включают в себя:

- отказ от курения;
- нормализацию массы тела (ИМТ < 25 кг/м²);
- потребление алкогольных напитков менее 30 г/сут алкоголя для мужчин и 20 г/сут для женщин;
- увеличение физической нагрузки – регулярная аэробная (динамическая) физическая нагрузка по 30–40 мин не менее 4 раз в неделю;
- снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут;
- изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, увеличением в рационе калия, кальция (содержатся в овощах, фруктах, зерновых) и магния (содержится в молочных продуктах), а также уменьшением потребления животных жиров.

5.4. Медикаментозная терапия

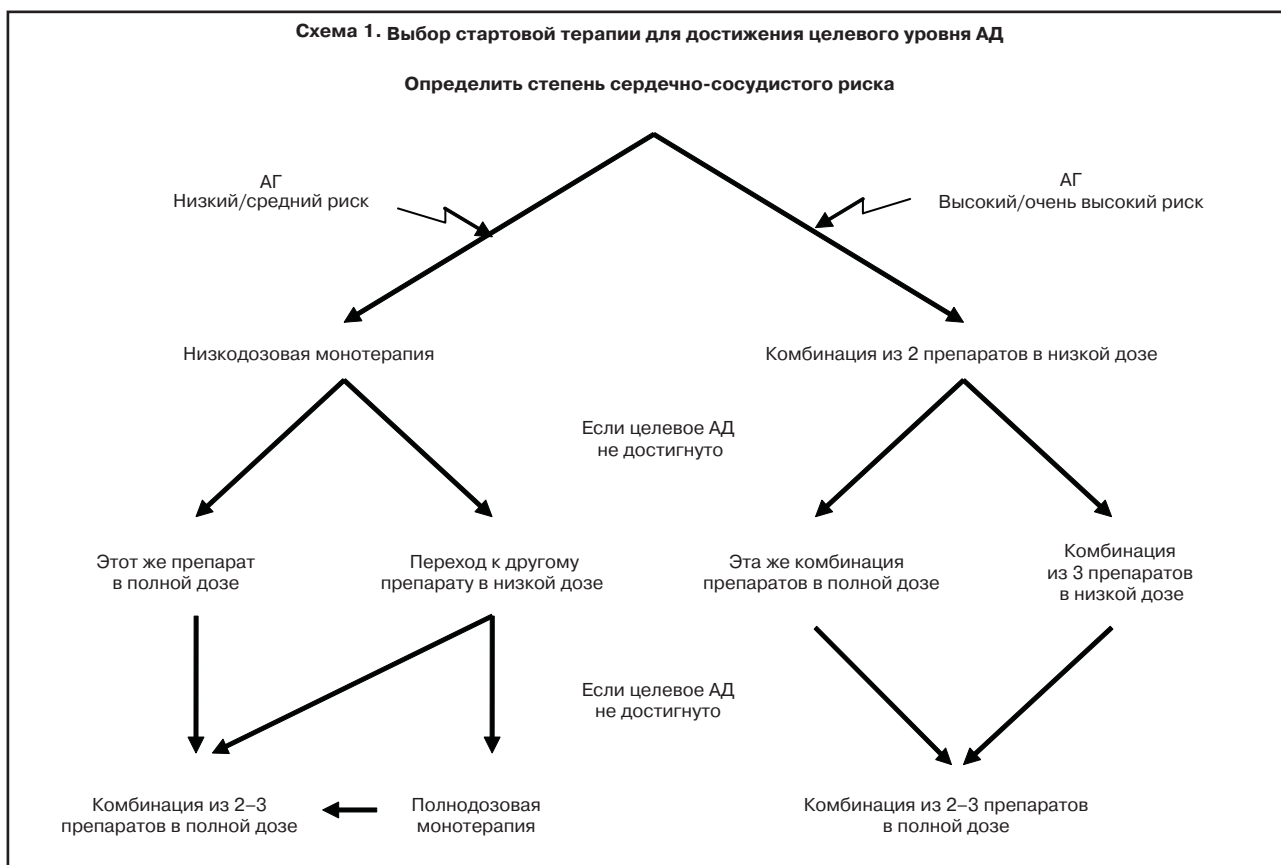
У всех больных АГ необходимо добиваться постепенного снижения АД до целевых уровней. Особенно остро следует снижать АД у пожилых и больных, перенесших ИМ и МИ. Количество назначаемых препаратов зависит от исходного уровня АД и сопутствующих заболеваний. Например, при АГ 1 степени и отсутствии ССО возможно достижение целевого АД на фоне монотерапии примерно у 50% больных. При АГ 2 и 3 степени, наличии ПОМ, АКС, СД и МС в большинстве случаев может потре-

боваться комбинация из 2 или 3 препаратов. В настоящее время возможно использование 2-х стратегий стартовой терапии АГ: монотерапии и низкодозовой комбинированной терапии с последующим увеличением количества и/или доз лекарственного средства при необходимости (схема 1). Монотерапия на старте лечения может быть выбрана для пациентов с низким или средним риском. Комбинацию 2 препаратов в низких дозах назначают больным с высоким или очень высоким риском ССО (схема 1). Монотерапия базируется на поиске оптимального для больного препарата; переход на комбинированную терапию целесообразен только в случае отсутствия эффекта последней. Низкодозовая комбинированная терапия на старте лечения предусматривает подбор эффективной комбинации препаратов с различными механизмами действия.

Каждый из этих подходов имеет свои преимущества и недостатки. Преимущество низкодозовой монотерапии состоит в том, что в случае удачного подбора лекарства больной не будет принимать еще один препарат. Однако стратегия монотерапии требует от врача кропотливого поиска оптимального для больного антигипертензивного средства с частой сменой лекарств и их дозировок, что лишает врача и больного уверенности в успехе и в конечном итоге ведет к снижению приверженности пациентов к лечению. Это особенно актуально для больных АГ 1 и 2 степени, большинство из которых не испытывают дискомфорта от повышения АД и не мотивированы к лечению.

При комбинированной терапии в большинстве случаев назначение препаратов с различными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого АД, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Применение фиксированных комбинаций АГП в одной таблетке повышает приверженность больных к лечению. Недостатком комбинированной терапии является то, что иногда больным приходится принимать лекарство, в котором нет необходимости. Пациентам с АД ≥ 160/100 мм рт. ст., имеющим высокий и очень высокий риск ССО, полнотазовая комбинированная терапия может быть назначена на старте лечения. У 15–20% пациентов контроль АД не может быть достигнут при использовании 2 препаратов. В этом случае используется комбинация из 3 лекарственных средств и более.

Для длительной АГТ необходимо использовать препараты пролонгированного действия, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме. Преимущества таких препаратов – в большей приверженности больных к лечению, меньшей variability артериального АД и, как следствие, более стабильном контроле АД. В перспективе такой подход к терапии АГ должен эффективнее снижать риск развития ССО и предупреждать ПОМ.



5.4.1. Выбор антигипертензивного препарата

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов АГП: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов АГ₁ (БРА), антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (β-АБ), диуретики (таблица 10, 11). В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться α-АБ, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина.

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются:

- наличие у больного ФР;
- ПОМ;
- АКС, поражения почек, МС, СД;
- сопутствующие заболевания, при которых необходимо назначение или ограничение применения АГП различных классов;
- предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты различных классов;
- вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам;
- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

При выборе АГП необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации (таблица 12). Стоимость препарата не должна быть основным решающим фактором.

Результатами многоцентровых рандомизированных исследований доказано, что ни один из основных классов АГП не имеет существенного преимущества как в плане снижения АД, так и эффективности снижения риска ССО и смерти от них. Уменьшение риска ССЗ и ССО на фоне АГТ больше зависит от величины, на которую снижается АД, чем от используемого класса АГП, и невозможно точно предсказать, какой АГП будет максимально эффективен у конкретного пациента. При назначении любого из основных классов АГП есть свои за и против (таблица 10–12), поэтому универсальное ранжирование АГП является ненужным и скорее всего опасным. В каждой кон-

кретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия различных классов АГП, обнаруженные при проведении рандомизированных исследований. Но очень часто даже представители одного класса имеют особые свойства, которые делают их назначение более обоснованным. Выбор того или иного АГП, особенно на старте лечения, должен основываться на результатах больших клинических исследований, в которых доказана высокая эффективность и безопасность применения именно этого препарата у пациентов в подобной клинической ситуации.

Ингибиторы АПФ

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 и предотвращения снижения функции почек. Наиболее выраженное антигипертензивное действие ИАПФ оказывают на пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Но ИАПФ не могут полностью подавить избыточную активность РААС, так как до 70–80% АП синтезируется в органах и тканях без участия АПФ с помощью других ферментов (химаза, катепсин и др.), а при лечении ИАПФ синтез АП может переключаться с АПФ-зависимого пути на химазный. Это объясняет возможность «ускользания» антигипертензивного эффекта при лечении ИАПФ, особенно на фоне высокосолевой диеты, и служит обоснованием для применения препаратов, подавляющих активность АП независимо от пути его образования. Помимо того, ИАПФ влияют на деградацию брадикинина, что, с одной стороны, усиливает их антигипертензивную эффективность, а с другой – часто приводит к развитию таких характерных побочных эффектов, как сухой кашель и ангионевротический отек. Из важных особенностей ИАПФ, в частности рамиприла, следует отметить его способность снижать вероятность развития ССО при высоком и очень высоком сер-

Таблица 10. Преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

ИАПФ	БРА	β -АБ	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

Таблица 11. Абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Тиазидные диуретики	Подагра	МС, НТГ, ДЛП, беременность
β -АБ	Атриовентрикулярная блокада 2–3 степени БА	Заболевания периферических артерий, МС, НТГ, спортсмены и физически активные пациенты, ХОБЛ
АК дигидропиридиновые		Тахикардии, ХСН
АК недигидропиридиновые	Атриовентрикулярная блокада 2–3 степени, ХСН	
ИАПФ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	
БРА	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	
Диуретики антагонисты альдостерона	Гиперкалиемия, ХПН	

Примечание. См. здесь и далее: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

дечно-сосудистом риске не только у больных АГ, но также у лиц с высоким нормальным и даже нормальным АД [7]. Эффективное предотвращение развития повторного МИ и снижение риска ССО и смерти от них при наличии ИБС доказаны для периндоприла [8, 9]. Назначать эналаприл в виде монотерапии не рекомендуется из-за необходимости принимать его 2 раза в сутки. Однако лечение фиксированной комбинацией эналаприла (20 мг) с гидрохлоротиазидом (12,5 мг) характеризовалось стабильным антигипертензивным эффектом в течение всех суток при однократном приеме, по данным СМАД, и метаболической нейтральностью [10, 11].

Блокаторы рецепторов AT_1

В действии АП на сосуды различают два механизма – прессорный и депрессорный. Первый опосредуется влиянием АП на рецепторы 1-го типа и приводит к вазоконстрикции, задержке натрия и жидкости, увеличению симпатической активности, снижению тонуса блуждающего нерва, клеточной пролиферации и положительному инотропному эффекту. Депрессорное действие АП реализуется через стимуляцию рецепторов 2-го типа, что приводит к вазодилатации, особенно выраженной в сосудах головного мозга и почек, натрийуретическому действию, антипролиферативному эффекту, активации кининогена, высвобождению оксида азота и простагландина I_2 . В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов блокаторов рецепторов AT_1 лежат прямой механизм и два косвенных. Первый связан с ослаблением

эффектов АП в условиях селективной блокады AT_1 -рецепторов. Второй обусловлен реактивной гиперактивацией РААС в условиях блокады AT_1 -рецепторов и дополнительной стимуляцией AT_2 -рецепторов. На антигипертензивную эффективность БРА не оказывают влияние активность РААС, пол и возраст пациента. У БРА нет «ускользания» антигипертензивного эффекта, так как их действие не зависит от пути образования АП. Для БРА доказано положительное влияние на состояние органов-мишеней и снижение риска развития всех ССО. Помимо того, для БРА характерна наиболее высокая приверженность пациентов лечению за счет высокой эффективности и наилучшей среди всех классов АГП переносимости лечения. За последние годы показания к применению БРА существенно расширились. К ранее имевшимся показаниям (диабетическая нефропатия, протеинурия/МАУ, ХСН, ГЛЖ, мерцательная аритмия пароксизмальная, кашель при приеме ИАПФ и т.д.) добавились такие позиции, как ИБС, недиабетическая нефропатия, дисфункция ЛЖ, пожилые. У пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССО показано назначение телмисартана даже при высоком нормальном АД. Среди всех БРА только для телмисартана доказана способность снижать частоту развития всех ССО при отличной переносимости лечения [12].

Антагонисты кальция

Эффективность АК в качестве антигипертензивных средств обусловлена замедлением тока Ca через α_1 - и α_2 -адренергические пути и кальциевые каналы периферических

Таблица 12. Рекомендации по выбору лекарственных препаратов для лечения больных АГ в зависимости от клинической ситуации

Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	БРА, ИАПФ, АК
Бессимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
МАУ	ИАПФ, БРА
Поражение почек	ИАПФ, БРА
Ассоциированные клинические состояния	
Предшествующий МИ	Любые АГП
Предшествующий ИМ	β-АБ, ИАПФ, БРА
ИБС	β-АБ, АК, ИАПФ, БРА
ХСН	ТД, β-АБ, ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона
Мерцательная аритмия пароксизмальная	ИАПФ, БРА
Мерцательная аритмия постоянная	β-АБ, недигидропиридиновые АК
Почечная недостаточность/протеинурия	ИАПФ, БРА, петлевые диуретики
Заболевания периферических артерий	АК
Особые клинические ситуации	
Пожилые	БРА, АК, ТД
ИСАГ	АК, ТД
МС	БРА, ИАПФ, АК
СД	БРА, ИАПФ
Беременность	АК, метилдопа, β-АБ

Примечание. ТД – тиазидный диуретик; АК – дигидропиридиновый АК.

сосудов, уменьшением чувствительности артериальных сосудов к эндогенным влияниям норадреналина, вазопрессина, гистамина, серотонина, ацетилхолина, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и АД. АК делят на 3 подгруппы в зависимости от химической структуры: 1) дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.), 2) фенилалкиламины (верапамил) и 3) бензодипины (дилтиазем). Имеются значительные различия в способности АК влиять на миокард, сосудистую стенку и проводящую систему сердца. Дигидропиридины оказывают выраженное селективное действие на мускулатуру сосудов, приводя к расширению периферических артерий, не влияют на проводящую систему сердца и практически не вызывают снижения сократительной функции миокарда. Для недигидропиридиновых АК (верапамил и дилтиазем) характерно отрицательное ино- и дромотропное действие. Все АК метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Помимо антигипертензивного они оказывают антиангинальное и органопротективное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов, достоверно уменьшают риск развития МИ и являются препаратами первого выбора у пациентов с ИСАГ.

Тиазидные диуретики

ТД оказывают выраженный антигипертензивный эффект, сопоставимый с ИАПФ, БРА, АК и β-АБ. Эффективность лечения ТД в отношении снижения АД и уменьшения сердечно-сосудистой смертности доказана в многочисленных контролируемых сравнительных рандомизированных исследованиях, а также результатами метаанализов. Лечение высокими дозами ТД (гидрохлоротиазид 50–100 мг/сут) способно ухудшать показатели углеводного, липидного, пуринового обмена и снижать величину калия в плазме крови [13, 14]. Однако эти изменения не выражены и не оказывают значимого влияния на снижение риска ССО. Использование низких доз ТД (12,5–25 мг гидрохлоротиазида в сутки) в больших рандомизированных клинических исследованиях не сопровождалось ростом числа новых случаев СД и повышением величины ОХС по сравнению с плацебо [15]. Поэтому клиническое значение возможного отрицательного влияния ТД на метаболические показатели, скорее всего, невелико. Однако не следует назначать гидрохлоротиазид в дозе 25 мг в сутки и более в виде монотерапии. Эффективность и безопасность низких доз тиазидных диуретиков, особенно в составе комбинированной терапии с БРА или ИАПФ, не ставятся под сомнение. Лечение гидрохлоротиазидом (6,25–12,5 мг) в сочетании с ИАПФ или БРА не ухудшает

метаболические показатели и может назначаться даже больным СД. Единственным абсолютным противопоказанием к назначению ТД является подагра.

β-Адреноблокаторы

Для β-АБ и ТД доказана высокая эффективность в снижении риска ССО при лечении больных АГ. Формально перечень показаний к назначению β-АБ изменился незначительно. В настоящее время показаниями для их назначения у больных АГ служат стабильная стенокардия, перенесенный ИМ, ХСН, тахикардия, глаукома и беременность. Но существенной проблемой при лечении β-АБ является их неблагоприятное метаболическое действие (ДЛП, НТГ), поэтому их не рекомендуется назначать лицам с МС и высоким риском развития СД, особенно в сочетании с ТД. Кроме того, в многоцентровых исследованиях была показана достоверно меньшая эффективность β-АБ по предупреждению МИ в сравнении с другими АГП [16, 17]. Однако все эти данные были получены при анализе исследований, в которых главным образом применяли атенолол, и поэтому указанные ограничения не распространяются на β-АБ, имеющие дополнительные свойства (небиволол и карведилол), а также высокоселективные β-АБ (биспролол и метопролола сукцинат замедленного высвобождения).

Выбор АГП в зависимости от АКС и особых клинических ситуаций рассмотрен в разделе 7.

5.4.2. Комбинированная терапия АГ

Помимо монотерапии при лечении АГ используются комбинации из 2, 3 и более антигипертензивных препаратов. Комбинированная терапия имеет много преимуществ: усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД; уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз комбинируемых АГП, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопротекции и уменьшение риска и числа ССО [18–20]. Однако необходимо помнить, что комбинированная терапия – это прием как минимум 2 лекарственных препаратов, кратность назначения которых может быть различной. Следовательно, применение препаратов в виде комбинированной терапии должно отвечать следующим условиям: препараты должны иметь взаимодополняющее действие; должно достигаться улучшение результата при их совместном применении; препараты должны иметь близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели, что особенно важно для фиксированных комбинаций.

Комбинации двух антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные (таблица 13) [11]. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП. К ним относятся: ИАПФ + диуретик; БРА + диуретик; ИАПФ + АК; БРА + АК; дигидропиридиновый АК + β -АБ; АК + диуретик; β -АБ + диуретик (схема 2). При выборе комбинации β -АБ с диуретиком необходимо использовать сочетание небиволола, бисопролола, метопролола сукцината замедленного высвобождения или карведилола с гидрохлортиазидом в дозе не более 6,25 мг в сутки или индапамидом и избегать назначения этой комбинации у больных с МС и СД. Основные показания к назначению рациональных комбинаций АГП представлены в таблице 14, 15 [11]. Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов. Однако предпочтение должно отдаваться фиксированным комбинациям АГП, содержащим 2 препарата в одной таблетке. Отказаться от назначения фиксированной комбинации АГП можно только при абсолютной невозможности ее использования, так как фиксированная комбинация АГП:

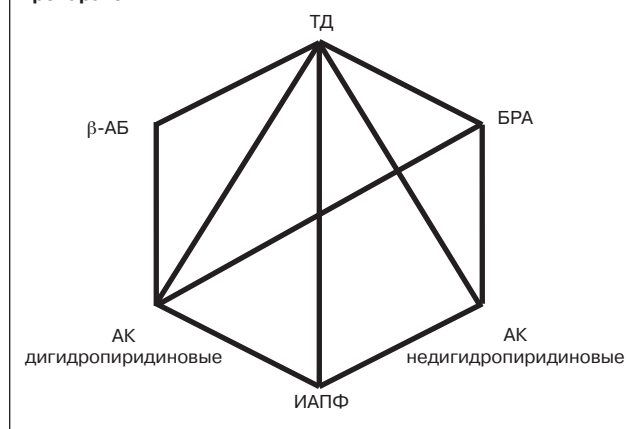
- всегда будет рациональной;
- является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД;
- обеспечивает лучшее органопротективное действие и уменьшение риска ССО;
- позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что существенно повышает приверженность пациентов лечению.

Назначение фиксированной комбинации двух АГП может быть первым шагом лечения у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском или следовать сразу за монотерапией.

К возможным комбинациям АГП относятся сочетание дигидропиридинового и недигидропиридинового АК, ИАПФ + β -АБ, БРА + β -АБ, ИАПФ + БРА, прямого ингибитора ренина или α -адреноблокатора со всеми основными классами АГП. Применение этих комбинаций в виде двухкомпонентной АГТ в настоящее время не является абсолютно рекомендованным, но и не запрещено. Однако сделать выбор в пользу такого сочетания лекарственных средств допустимо только при полной уверенности в невозможности использования рациональных комбинаций. На практике больным АГ, имеющим ИБС и/или ХСН, одновременно назначают ИАПФ и β -АБ. Однако, как правило, в таких ситуациях назначение β -АБ происходит главным образом из-за наличия ИБС или ХСН, т.е. по самостоятельному показанию.

К комбинациям нерациональным, при использовании которых не происходит потенцирования антигипертензивного эффекта препаратов и/или усиливаются побочные эффекты при их совместном применении, относятся сочетания разных лекарственных средств, относящихся к одному классу АГП: β -АБ + недигидропи-

Схема 2. Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов



ридиновый АК, ИАПФ + калийсберегающий диуретик, β -АБ + препарат центрального действия.

Вопрос комбинирования 3 препаратов и более еще недостаточно изучен, поскольку нет результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, изучавших тройную комбинацию АГП. Таким образом, АГП в данных комбинациях объединены вместе на теоретической основе. Однако у многих пациентов, в том числе у больных с рефрактерной АГ, только с помощью 3- и более компонентной АГТ можно достичь целевого уровня АД [20]. К рекомендуемым комбинациям трех АГП относятся: ИАПФ + дигидропиридиновый АК + β -АБ; БРА + дигидропиридиновый АК + β -АБ; ИАПФ + АК + диуретик; БРА + АК + диуретик; ИАПФ + диуретик + β -АБ; БРА + диуретик + β -АБ; дигидропиридиновый АК + диуретик + β -АБ.

5.4.3. Сопутствующая терапия для коррекции имеющихся ФР

Необходимость назначения статинов для достижения целевых уровней ОХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) и ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) должна быть рассмотрена у больных АГ при наличии ССЗ, а также у пациентов с высоким и очень высоким риском ССО [5].

Применение аспирина в низких дозах (75–150 мг в сутки) рекомендуется при наличии перенесенного ИМ, МИ или ТИА, если нет угрозы кровотечения [21]. Низкая доза аспирина также показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или с очень высоким риском ССО даже при отсутствии других ССЗ. Доказано, что польза от снижения риска ССО при использовании аспирина превышает риск развития кровотечения. Для минимизации риска геморрагического МИ лечение аспирином может быть начато только после достижения величины АД < 140/90 мм рт. ст.

Эффективный гликемический контроль очень важен у больных АГ и СД. Его можно достигнуть соблюдением диеты и/или медикаментозной терапии. Необходимо стре-

Таблица 13. Комбинации антигипертензивных препаратов

	ИАПФ	БРА	ТД	β -АБ	АКд	АКнд
ИАПФ	Н	В	Р	В	Р	Р
БРА	В	Н	Р	В	Р	Р
ТД	Р	Р	Н	Р	Р	Р
β -АБ	В	В	Р	Н	Р	Н
АКд	Р	Р	Р	Р	Н	В
АКнд	Р	Р	Р	Н	В	Н

Р – рациональная комбинация; В – возможная комбинация; Н – нерациональная комбинация, АКд – АК дигидропиридиновый; АКнд – АК недигидропиридиновый

Таблица 14. Преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций АГП

ИАПФ + ТД	ИАПФ + АК	БРА + ТД	БРА + АК
<ul style="list-style-type: none"> • ХСН • Диабетическая и недиабетическая нефропатия • МАУ • ГЛЖ • СД • МС • Пожилые • ИСАГ 	<ul style="list-style-type: none"> • ИБС • ГЛЖ • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Дислипидемия • СД • МС • Пожилые • ИСАГ 	<ul style="list-style-type: none"> • ХСН • Диабетическая и недиабетическая нефропатия • МАУ • ГЛЖ • СД • МС • Пожилые • ИСАГ • Кашель при приеме ИАПФ 	<ul style="list-style-type: none"> • ИБС • ГЛЖ • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Дислипидемия • СД • МС • Пожилые • ИСАГ • Кашель при приеме ИАПФ
АК + ТД	АК + β-АБ	ТД + β-АБ	
<ul style="list-style-type: none"> • ИСАГ • Пожилые • ИБС 	<ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Тахикардия • ИСАГ • Пожилые • Беременность 	<ul style="list-style-type: none"> • ХСН • Перенесенный ИМ • Тахикардия • Пожилой возраст 	

Примечание. АК – дигидропиридиновый АК.

Таблица 15. Рекомендации по выбору рациональных и возможных комбинаций АГП для лечения больных АГ в зависимости от клинической ситуации

Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	БРА/ИАПФ с ТД или АК
Бессимптомный атеросклероз	БРА/ИАПФ с АК
МАУ	БРА/ИАПФ с ТД
Поражение почек	БРА/ИАПФ с ТД
Ассоциированные клинические состояния	
Предшествующий МИ	Любые рациональные комбинации АГП
Предшествующий ИМ	β-АБ/АК с БРА/ИАПФ, β-АБ с АК
ИБС	β-АБ или АК с БРА или ИАПФ
ХСН	БРА/ИАПФ с β-АБ и ТД
Почечная недостаточность/протеинурия	БРА/ИАПФ с петлевым диуретиком
Заболевания периферических артерий	АК с БРА/ИАПФ
Особые клинические ситуации	
Пожилые	БРА/ИАПФ с АК/ТД
ИСАГ	АК с ТД, АК или ТД с БРА/ИАПФ
МС	БРА/ИАПФ с АК/ТД
СД	БРА/ИАПФ с АК/ТД
Беременность	Метилдопа с АК/β-АБ

Примечание. АК – дигидропиридиновый АК.

мится поддерживать уровень глюкозы в плазме крови натощак менее 6 ммоль/л (108 мг/дл) и гликированного гемоглобина менее 6,5% [22].

6. Динамическое наблюдение

Достижение и поддержание целевых уровней АД требуют длительного врачебного наблюдения с регулярным контролем выполнения пациентом рекомендаций по изменению образа жизни и соблюдению режима приема назначенных антигипертензивных средств, а также коррекции терапии в зависимости от эффективности, безопасности и переносимости лечения. При динамическом наблюдении решающее значение имеют установление личного контакта между врачом и больным, обучение пациентов в школах для больных АГ, повышающее приверженность больного к лечению.

- При назначении АГП плановые визиты больного к врачу для оценки переносимости, эффективности и безопасности лечения, а также контроля выполнения полученных рекомендаций проводятся с интервалом 3–4 нед до достижения целевого уровня АД.

- При недостаточной эффективности АГП может быть произведена замена ранее назначенного препарата или присоединение к нему еще одного антигипертензивного средства.

- При отсутствии эффективного снижения АД на фоне 2-компонентной терапии возможно присоединение третьего препарата (одним из трех препаратов, как правило, должен быть диуретик) с обязательным последующим

контролем эффективности, безопасности и переносимости комбинированной терапии.

- После достижения целевого уровня АД на фоне проводимой терапии последующие визиты для пациентов со средним и низким риском, которые регулярно измеряют АД дома, планируются с интервалом в 6 месяцев. Для больных с высоким и очень высоким риском, пациентов, получающих только немедикаментозное лечение, и лиц с низкой приверженностью к лечению интервалы между визитами не должны превышать 3 месяцев.

- На всех плановых визитах необходимо контролировать выполнение пациентами рекомендаций по лечению. Поскольку состояние органов-мишеней изменяется медленно, контрольное обследование пациента для уточнения их состояния целесообразно проводить чаще 1 раза в год.

- При «резистентной» АГ (АД > 140/90 мм рт. ст. во время лечения тремя препаратами, один из которых диуретик, в субмаксимальных или максимальных дозах) необходимо убедиться в отсутствии объективных причин резистентности к терапии (п. 7.1.1). В случае истинной рефрактерности следует направить больного на дополнительное обследование.

- Лечение пациента с АГ проводится постоянно или, по сути дела, у большинства больных пожизненно, так как его отмена сопровождается повышением АД. При стойкой нормализации АД в течение 1 года и соблюдении мер по изменению ОЖ у пациентов с низким и средним риском возможно постепенное уменьшение количества

и/или снижение доз принимаемых АГП. Снижение дозы и/или уменьшение числа используемых медикаментов требуют увеличения частоты визитов к врачу и проведения самоконтроля АД дома, для того чтобы убедиться в отсутствии повторных повышений АД.

7. Особенности лечения АГ у отдельных групп больных

7.1. АГ у лиц пожилого возраста

Результаты рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что АГТ снижает риск ССЗ и смертности у пожилых больных с систолической АГ и ИСАГ [23, 24].

Принципы лечения пожилых больных АГ такие же, как и для общей популяции. Лечение следует начинать с изменения ОЖ. Ограничение потребления поваренной соли и уменьшение массы тела у этой категории больных оказывают существенный антигипертензивный эффект. Для лечения ИСАГ в пожилом возрасте наиболее эффективны ТД и дигидропиридиновые АК, что доказано по результатам завершенных крупномасштабных исследований. Для медикаментозной терапии у пожилых больных с систолической АГ препаратами первого выбора являются ТД, дигидропиридиновые АК и БРА [24].

Начальная доза АГП у некоторых пожилых пациентов может быть снижена, вместе с тем у большинства больных этой категории требуется назначение стандартных доз для достижения целевого АД. У пожилых пациентов требуется особая осторожность при назначении и титровании дозы АГП из-за большего риска развития побочных эффектов. При этом особое внимание следует обратить на возможность развития ортостатической гипотонии и измерять АД также в положении стоя.

Целевой уровень АД при систолической АГ должен быть 130–139/80–89 мм рт. ст., и для его достижения часто требуется комбинация 2 и более АГП. При ИСАГ целевой уровень САД должен быть менее 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 < 60 мм рт. ст. сопровождается ухудшением прогноза. У большинства пожилых пациентов имеются другие ФР, ПОМ и АКС, что необходимо учитывать при выборе АГП первого ряда. У пациентов старше 80 лет АГТ индапамидом с возможным добавлением периндоприла достоверно уменьшает риск развития ССО и общую смертность [23]. Поэтому необходимость проведения эффективной АГТ у пациентов любого возраста не вызывает сомнений.

7.2. АГ и МС

Наличие МС в 3–6 раз повышает риск развития СД типа 2 и АГ, ассоциируется с большей частотой встречаемости ПОМ, увеличивает риск ССО и смерти от них. Основой лечения пациента с МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на формирование здорового ОЖ и уменьшение массы тела. Обязательной является коррекция имеющихся нарушений углеводного, липидного и пуринового обмена. Пациентам с МС в случае повышения АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. необходимо назначить АГП и проводить терапию, направленную на устранение абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, ДЛТ.

Препаратами первого выбора для лечения АГ у больных с МС являются ИАПФ и БРА, для которых доказана метаболическая нейтральность и органопротективное действие. БРА, активирующие PPAR-гамма-рецепторы (peroxisome proliferative activated-gamma receptor), например телмисартан, обладают дополнительными свойствами: уменьшают инсулинорезистентность, оказывают положительное влияние на углеводный, липидный обмен и функцию эндотелия. При недостаточной эффективности монотерапии для достижения целевого уровня АД к ним целесо-

образно присоединять АК или агонисты имидазолиновых рецепторов. Доказано, что эти комбинации хорошо снижают АД, благоприятно воздействуют на органы-мишени и снижают риск развития СД.

Без наличия отчетливых показаний больным с АГ и МС не следует назначать β -АБ, поскольку многие из них негативно влияют на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмен. Исключением являются небиволол, бисопролол, метопролола сукцинат замедленного высвобождения и карведилол, которые могут быть рекомендованы для лечения пациентов с АГ и МС в составе комбинированной терапии. Тиазидные или петлевые диуретики также могут быть назначены пациентам с АГ и МС в составе комбинированной терапии с ИАПФ или БРА. Пациентам с АГ при наличии метаболических нарушений следует избегать комбинации β -АБ и диуретика, так как оба препарата неблагоприятно влияют на липидный, углеводный и пуриновый обмен.

7.3. АГ и СД

Сочетание СД и АГ заслуживает особого внимания, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропатию, МИ, ИБС, ИМ, ХСН, периферических сосудистых заболеваний и способствуют увеличению сердечно-сосудистой смертности.

Мероприятия по изменению ОЖ, особенно соблюдение низкокалорийной диеты, увеличение физической активности и ограничение потребления поваренной соли, должны быть максимально использованы, так как важную роль в прогрессировании СД типа 2 играет ожирение. Уменьшение массы тела у пациентов с АГ и СД помогает дополнительно снизить АД и увеличить чувствительность тканей к инсулину. Препаратами первого выбора являются ИАПФ или БРА, так как для них доказан наилучший ренопротективный эффект. В качестве комбинированной терапии к ним целесообразно присоединять АК, ТД в низких дозах, высокоселективные β -АБ (бисопролол и метопролола сукцинат замедленного высвобождения) или β -АБ с дополнительными свойствами (небиволол и карведилол).

Доказана также эффективность комбинированной терапии периндоприлом с индапамидом у больных с СД типа 2 в плане снижения риска ССО и смерти от них [25]. Учитывая большой риск возникновения ортостатической гипотонии, необходимо дополнительно измерять АД в положении стоя. При лечении больных АГ и СД необходимо контролировать все имеющиеся у пациента ФР, включая ДЛТ. Наличие диабетической нефропатии у больных АГ связано с очень высоким риском развития ССО. При развитии нефропатии необходим строгий контроль АД на уровне ниже 130/80 мм рт. ст. и уменьшение протеинурии до минимально возможных значений. Наиболее эффективным классом АГП для профилактики или лечения диабетической нефропатии в настоящее время являются БРА и ИАПФ.

7.4. АГ и ЦВБ

Снижение АД высокоэффективно как в первичной, так и вторичной профилактике МИ ишемического и геморрагического типов. Если роль снижения АД не вызывает сомнений, то для уточнения способности различных классов АГП снижать риск цереброваскулярных осложнений требуется проведение дальнейших исследований. Поэтому для контроля АД в настоящее время могут использоваться все классы АГП и их рациональные комбинации. Однако не следует применять АГП, вызывающие ортостатическую гипотонию. Особенно осторожно следует снижать АД у больных с гемодинамически значимым атеросклерозом сонных артерий.

У больных, перенесших ТИА или МИ, следует использовать этапную схему снижения АД, учитывая индивидуальную переносимость и избегая эпизодов гипотонии. Особый контроль АД необходим в ночные часы.

В настоящее время нет убедительных данных о пользе снижения АД в остром периоде МИ. АГТ в этом случае начинается после стабилизации состояния пациента через несколько дней от начала МИ. В популяционных исследованиях доказана взаимосвязь уровня АД и риска развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также то, что АГТ может отсрочить их появление.

7.5. АГ и ИБС

Контроль АД у больных ИБС имеет важное значение, поскольку риск развития коронарных событий в значительной мере зависит от величины АД. β -АБ, ИАПФ или БРА у больных с перенесенным ИМ снижают риск развития повторного ИМ и смерти. Благоприятный эффект может быть связан как со специфическими свойствами этих препаратов, так и вследствие контроля за АД [8, 12, 26].

У больных с хронической ИБС антигипертензивное лечение с помощью разных классов препаратов оказывает благоприятное влияние на течение заболевания. Использование комбинаций ИАПФ с АК, включая фиксированные, способствует оптимальной кардио-, васкулопротекции и оказывает антиангинальное (антиишемическое) действие.

7.6. АГ и ХСН

Диастолическая дисфункция ЛЖ часто выявляется у больных АГ, особенно имеющих ГЛЖ, что ухудшает прогноз. В настоящее время нет доказательств преимущества какого-либо класса АГП у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ. При сохранной систолической функции ЛЖ и наличии диастолической дисфункции ЛЖ рекомендованы БРА и ИАПФ.

У больных с застойной ХСН, преимущественно систолической, в анамнезе часто встречается АГ, хотя повышение АД при снижении сократительной функции миокарда ЛЖ бывает относительно редко. В качестве начальной терапии АГ при наличии застойной ХСН рекомендованы петлевые и тиазидные диуретики, ИАПФ, БРА, β -АБ и антагонисты альдостерона. АК дигидропиридинового ряда могут быть назначены в случае недостаточного антигипертензивного эффекта или при наличии стенокардии. Недигидропиридиновые АК не используют из-за возможности ухудшения сократительной способности миокарда и усиления симптомов ХСН.

7.7. АГ при поражении почек

АГ является решающим фактором прогрессирования ХПН любой этиологии, поэтому адекватный контроль АД замедляет ее развитие. Особое внимание следует уделять нефропротекции при диабетической нефропатии. Необходимо добиваться жесткого контроля АД $<130/80$ мм рт. ст. и уменьшения протеинурии или МАУ до величин, близких к нормальным.

При наличии протеинурии или МАУ препаратами выбора являются ИАПФ или БРА с внепочечным путем элиминации. В некоторых случаях возможно назначение комбинации ИАПФ с БРА. Для достижения целевого уровня АД при поражении почек часто требуется комбинированная терапия, включающая диуретик (при нарушении азотовыделительной функции почек – петлевой диуретик) и/или АК. У больных с поражением почек, особенно при СД, с учетом повышенного риска развития ССО часто показана комплексная терапия – АГП, статины, антиагреганты и др.

7.8. АГ у женщин

Эффективность АГТ и польза от ее применения одинаковы у мужчин и женщин. У женщин с АГ применение оральных контрацептивов, содержащих даже низкую дозу эстрогена, противопоказано из-за увеличения риска развития ИМ и МИ. Необходимо использовать только прогестеронсодержащие препараты, хотя доказательная база пока тоже недостаточна.

АГ и связанные с ней осложнения до настоящего времени остаются одной из основных причин заболеваемости и смертности матери, плода и новорожденного. Критерий диагностики АГ в период беременности – АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Необходимо подтвердить повышение АД как минимум двумя измерениями. Классификация АГ в период беременности включает в себя: 1) хроническую АГ, диагностируемую до беременности или до 20 нед беременности; 2) гестационную АГ, развивающуюся после 20 нед беременности, не сопровождается протеинурией; 3) преэклампсию/эклампсию – возникает после 20 нед беременности и определяется по наличию АГ и протеинурии; 4) преэклампсию/эклампсию на фоне хронической АГ. Степени повышения АД в период беременности: умеренная ($140-149/90-109$ мм рт. ст.) и тяжелая ($\geq 160/110$ мм рт. ст.). АД $\geq 160/110$ мм рт. ст. ассоциировано с ростом частоты геморрагического МИ у беременных [27].

Цель лечения беременных с АГ – предупредить развитие осложнений, обусловленных высоким уровнем АД, обеспечить сохранение беременности, нормальное развитие плода и успешные роды. Для беременных целевой уровень АД $<140/90$ мм рт. ст., но следует избегать эпизодов гипотонии, чтобы не нарушить плацентарный кровоток. У женщин с хронической АГ без ПОМ, АКС критерием начала АГТ считается АД $\geq 150/95$ мм рт. ст. Женщины, у которых АД хорошо контролировалось до беременности, могут принимать те же препараты, за исключением ИАПФ и БРА.

Практически все АГП проникают через плаценту и потенциально способны оказывать нежелательное влияние на плод, новорожденного и/или дальнейшее развитие ребенка. Поэтому спектр АГП, используемых при беременности, ограничен. Препаратами 1-й линии являются метилдопа, дигидропиридиновые АК (нифедипин) и кардиоселективные β -АБ. В качестве дополнительных препаратов для комбинированной терапии возможно назначение диуретиков при хронической АГ (гидрохлоротиазид), клонидина при рефрактерной к терапии АГ [28] и α -АБ при феохромоцитоме [29]. Противопоказано назначение ИАПФ, БРА, препаратов раувольфии, дилтиазема и спиронолактона [30–32]. Следует воздержаться от использования малоизученных при беременности АГП, таких как индапамид и агонисты имидазолиновых рецепторов.

САД ≥ 170 и ДАД ≥ 110 мм рт. ст. у беременной женщины расцениваются как неотложное состояние, требующее госпитализации. Для пероральной терапии следует использовать нифедипин или метилдопу. При неэффективности возможно кратковременное применение нитропруссиды, гидралазина или клонидина. Для лечения преэклампсии с отеком легких препаратом выбора является нитроглицерин. Его применение возможно не более 4 ч из-за отрицательного воздействия на плод и риска развития отека мозга у матери. Применение диуретиков не оправдано, так как при преэклампсии уменьшается объем циркулирующей крови.

7.9. АГ в сочетании с патологией легких

Принимая во внимание высокую распространенность АГ и обструктивных заболеваний легких в популяции (в основном, это БА и ХОБЛ) и частое их сочетание у одного пациента, при назначении АГТ необходимо учитывать наличие сопутствующей бронхообструктивной патологии у пациента. Основное внимание при этом уделяется сочетанию ХОБЛ и ССЗ [33]. Среди пациентов с БА распространенность АГ также на 36% выше, чем у пациентов без респираторной патологии [34]. Назначать петлевые и тиазидные диуретики этим пациентам нужно с аккуратностью, так как вероятность развития гипокалиемии может усиливаться при назначении β_2 -агонистов и, особенно, системных стероидов [35]. β -АБ могут стать причиной развития бронхоспазма, особенно при использовании неселективных препаратов, поэтому не должны рутинно

Таблица 16. Основные причины рефрактерной АГ

<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие приверженности лечению (несоблюдение режима приема и доз назначенных препаратов) • Нарушение или отказ от рекомендаций по изменению ОЖ: прибавка массы тела, злоупотребление алкоголем, продолжение курения • Продолжающийся прием лекарственных средств, повышающих АД или снижающих эффективность антигипертензивной терапии (ГКС, нестероидные противовоспалительные препараты и др.) • Не выявленные вторичные формы АГ • Нелеченый синдром обструктивного апноэ во время сна • Тяжелое поражение органов-мишеней • Перегрузка объемом, обусловленная следующими причинами: избыточное потребление поваренной соли, неадекватная терапия диуретиками, прогрессирование ХПН, гиперальдостеронизм <p>Причины псевдорезистентности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • изолированная клиническая АГ («гипертония белого халата») • использование при измерении АД манжеты несоответствующего размера (например, использование стандартной манжеты при окружности плеча >32 см) • псевдогипертензия, особенно у пожилых
--

назначаться пациентам с обструктивной патологией легких [36]. При этом в ряде исследований, проведенных на ограниченном числе больных, показано, что применение небольших доз высокоселективных β -АБ (бисопролол, небиволол, метопролола сукцинат замедленного высвобождения) допустимо у пациентов как с ХОБЛ, так и с БА [37] под контролем показателей функции внешнего дыхания.

При назначении ИАПФ у пациентов как с бронхообструктивной патологией, так и без таковой отмечается возникновение кашля с частотой до 10–25%, что существенно снижает приверженность этих больных лечению [12, 36]. Существуют данные, что у части пациентов, в основном с БА, применение ИАПФ может приводить к развитию бронхоспазма из-за накопления бронхоирритантов (брадикинина и субстанции Р) [38]. БРА, в отличие от ИАПФ, не вызывают кашель и накопление бронхоирритантов [39]. Применение АК у пациентов с бронхообструктивной патологией безопасно и даже может привести к снижению гиперреактивности бронхов, повысить бронходилатирующий эффект β_2 -агонистов. Нифедипин снижает бронхоконстрикторный эффект гистамина и холодного воздуха [40]. В настоящее время БРА и АК являются предпочтительным вариантом АГТ у пациентов с БА и ХОБЛ.

Важным элементом лечения пациентов с сочетанием АГ и бронхообструктивной патологии является применение бронхолитических препаратов и глюкокортикостероидов (ГКС) для лечения ХОБЛ и БА. Системное применение ГКС часто повышает АД, однако при использовании невысоких доз ингаляционных ГКС подобные эффекты незначимы [41]. Использовать метилксантины необходимо с большой осторожностью из-за малого терапевтического диапазона и большого количества побочных эффектов [41]. При применении короткодействующих бронхолитических препаратов при ХОБЛ целесообразно комбинирование различных классов бронхолитиков (м-холинолитиков и β_2 -агонистов) для уменьшения дозы и побочных эффектов каждого из них. Применение пролонгированного м-холинолитика тиотропия бромид при ХОБЛ не вызывает кардиоваскулярных побочных эффектов и снижает смертность от ССО [42, 43]. β_2 -агонисты (короткодействующие и пролонгированные) совместно с ТД необходимо применять с осторожностью из-за возможного развития гипокалиемии.

7.10. АГ и синдром обструктивного апноэ во время сна

Синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) – это состояние, характеризующееся периодическим спаданием верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях во время сна с последовательным снижением насыщения кислородом крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью. Наличие СОАС оказывает прямое отрицательное воздействие на сердечно-сосудистую систему, вызывая

вазопрессорный эффект, эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс, что ведет к еще большему повышению АД у пациентов с АГ и увеличивает риск развития ССО. Данный синдром часто сопутствует МС, и в настоящее время сочетание этих состояний принято обозначать как синдром Z. Ожирение – основной фактор риска развития СОАС, имеющийся у 50% тучных людей.

На наличие СОАС должны быть обследованы пациенты с АГ и ожирением, с резистентностью к АГТ, имеющие недостаточное снижение или повышение АД в ночное время по результатам СМАД. Признаками, позволяющими заподозрить СОАС, являются: беспокойный, неосвежающий сон; учащенное ночное мочеиспускание, дневная сонливость, разбитость, головные боли по утрам, хроническая усталость, снижение памяти и внимания, громкий, прерывистый храп, остановки дыхания во сне, нарастание массы тела и снижение потенции. Для первичной диагностики СОАС можно использовать опросник «Epworth Sleepiness Scale». Информацию, достаточную для постановки диагноза и установления степени тяжести СОАС, позволяет получить кардиореспираторное мониторирование. Однако «золотым стандартом» остается полисомнографическое исследование. Для оценки степени тяжести СОАС рассчитывают индекс апноэ/гипопноэ за 1 ч ночного сна. Легкое течение – от 5 до 15 приступов; течение средней тяжести – от 15 до 30 приступов и тяжелое течение – более 30 приступов в 1 ч.

Лечение больных с СОАС включает в себя уменьшение массы тела у больных с ожирением, отказ от курения, отказ от приема транквилизаторов и снотворных препаратов, мероприятия, направленные на обеспечение свободного носового дыхания, а также позиционное лечение (создание правильного положения головы по отношению к туловищу). Основным методом лечения больных с СОАС – создание постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях – СРАР (Continuous Airways Pressure). При СРАР-терапии под давлением нагнетаемого воздуха расширяются и в дальнейшем не спадаются верхние дыхательные пути.

7.11. Рефрактерная АГ

Рефрактерной, или резистентной к лечению, считают АГ, при которой назначенное лечение – изменение ОЖ и рациональная комбинированная АГТ с применением адекватных доз не менее 3 препаратов, включая диуретики, не приводит к достаточному снижению АД и достижению его целевого уровня. В таких случаях показано детальное обследование органов-мишеней, так как при рефрактерной АГ в них часто наблюдаются выраженные изменения. Необходимо исключить вторичные формы АГ, которые служат причиной рефрактерности к антигипертензивному лечению. Неадекватные дозы АГП и их нерациональные комбинации также могут привести к недостаточному снижению АД. Рефрактерность АГ может быть связана с псевдогипертензией, например «гипертонией белого халата», или использованием несоответствующей по размеру манжеты. Основные причины рефрактерной к лече-

нию АГ представлены в таблице 16. Тщательный анализ всех возможных причин рефрактерной АГ способствует рациональному выбору АГТ. Для контроля АД при рефрактерной АГ может потребоваться назначение более 3 АГП, хотя в настоящее время нет специальных исследований эффективности такой терапии. Однако доказано, что включение в комбинацию спиронолактона обеспечивает значительное дополнительное снижение АД.

7.12. Злокачественная АГ

Злокачественная АГ встречается редко. При злокачественной АГ наблюдается крайне высокое АД (>180/120 мм рт. ст.) с развитием тяжелых изменений сосудистой стенки (фибриноидный некроз), что приводит к кровоизлияниям и/или отеку соска зрительного нерва, ишемии тканей и нарушению функции различных органов. Переход АГ в злокачественную форму возможен при всех ее формах, однако чаще это происходит у пациентов с вторичной или тяжелой АГ. В развитии злокачественной АГ принимают участие различные нейрогормональные системы, активация их деятельности вызывает увеличение натрийуреза, гиповолемию, а также повреждает эндотелий и вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Все эти изменения сопровождаются дальнейшим выбросом в кровяное русло вазоконстрикторов и еще большим повышением АД. Синдрому злокачественной АГ обычно сопутствуют симптомы со стороны центральной нервной системы, прогрессирование ХПН, ухудшение зрения, уменьшение массы тела, изменения реологических свойств крови, вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания или гемолитической анемии. Эффективное и своевременное лечение приводит к улучшению прогноза, тогда как при его отсутствии 50% пациентов умирают в течение первого года.

Наличие злокачественной АГ оценивается как тяжелое неотложное состояние и требует снижения ДАД до 100–110 мм рт. ст. в течение 24 ч. Пациентам со злокачественной АГ показано лечение комбинацией из 3 и более АГП. Следует помнить о возможности избыточного выведения из организма натрия, особенно при интенсивном назначении диуретиков, что сопровождается дальнейшей активацией РААС и повышением АД. Больной со злокачественной АГ должен быть еще раз тщательно обследован на предмет наличия вторичной АГ.

8. Диагностика и лечение вторичных форм АГ

Установить причину АГ удастся лишь у небольшой части пациентов – у 5–10% взрослых лиц, страдающих АГ. Скрининг больных с целью выявления вторичных форм АГ основывается на изучении анамнеза заболевания, физикальном обследовании и инструментально-лабораторных методах исследования. Наличие вторичной формы АГ можно предположить при тяжелой и/или быстро прогрессирующей АГ, резистентной к проводимой терапии. В этих случаях необходимо проводить целенаправленное обследование для уточнения этиологии АГ.

8.1. АГ, связанная с патологией почек

Патология почек – наиболее частая причина вторичной АГ. УЗИ почек – неинвазивный метод, помогающий определить размер, форму, соотношение коркового и мозгового вещества почек, наличие обструкции в мочевыводящих путях и объемных образований в почках. Метод позволяет диагностировать поликистоз почек, опухоли почек и судить о возможных структурных изменениях в чашечно-лоханочной системе. В настоящее время УЗИ позволяет реже использовать внутривенную урографию с введением контрастного вещества, способного оказать нефротоксическое действие.

Микроскопия мочевого осадка в общем анализе мочи помогает обнаружить эритроциты, лейкоциты, цилиндры, клетки эпителия. О патологии почек свидетельствует

протеинурия. Определение относительной плотности мочи и концентрации креатинина в сыворотке крови позволяет судить о функциональном состоянии почек. Эти исследования являются скрининговыми и должны проводиться всем больным АГ. При наличии патологических изменений показано более детальное обследование: количественные и специальные методы исследования мочи, в том числе бактериологическое – посев мочи с количественной оценкой степени бактериурии, радиологические методы – ренография с отдельным исследованием функции обеих почек. Важное диагностическое значение имеют КТ и МРТ почек. По показаниям выполняется биопсия почки.

8.2. АГ при поражении почечных артерий

Вазоренальная или реноваскулярная АГ – вторая по распространенности форма вторичной АГ, которая вызвана одно- или двусторонним стенозирующим поражением почечных артерий. Наиболее частой причиной вазоренальной АГ, особенно в пожилом возрасте, является атеросклероз почечных артерий (~75% случаев). Фибромышечная дисплазия чаще поражает лиц молодого возраста и является второй по частоте причиной реноваскулярной АГ (25%). Внезапное развитие или ухудшение течения АГ, резистентность к медикаментозной терапии – клинические проявления, позволяющие предположить наличие вазоренальной АГ. При стенозе почечных артерий примерно у 40% больных возможен систолический шум над брюшным отделом аорты, отмечается прогрессирующее снижение функции почек.

Важное диагностическое значение имеют инструментальные методы оценки асимметрии размеров, формы и функции почек, в частности УЗИ. Разница в размере почек, превышающая 1,5 см, – характерный признак вазоренальной АГ, однако указанную асимметрию можно обнаружить только у 60–70% больных. Дуплексное сканирование с цветовым доплеровским картированием почечных артерий позволяет выявить стенозы почечных артерий, особенно локализованные в устье сосуда. Чувствительность и специфичность метода во многом определяются опытом исследователя. С диагностической целью используются радиоизотопные методы исследования, позволяющие обнаружить асимметрию ренограмм, указывающую на стеноз почечных артерий. Информативным методом диагностики вазоренальной АГ является МРА; по некоторым данным, чувствительность этого метода превышает 95%. Высокоинформативный и чувствительный метод – спиральная КТ. При признаках, позволяющих заподозрить стеноз почечных артерий, подтвердить диагноз можно методом брюшной ангиографии. Это исследование – «золотой стандарт» для диагностики стеноза почечных артерий. Ангиография противопоказана при непереносимости рентгеноконтрастных препаратов и прогрессирующей ХПН. Катетеризация почечных вен с исследованием соотношения активности ренина в плазме (АРП) крови с обеих сторон и в нижней полой вене не является в достаточной мере чувствительным и специфичным методом и не может быть рекомендована для скрининга, но позволяет оценить функциональную значимость стеноза почечной артерии.

Основные методы лечения: медикаментозная терапия, ангиопластика и стентирование пораженных почечных артерий, традиционное хирургическое лечение. Длительная медикаментозная терапия при доказанном функционально значимом стенозе почечных артерий не может считаться оправданной. В состав антигипертензивной комбинированной терапии включают АК, диуретики, а также препараты, блокирующие РААС, под контролем величины креатинина и калия в сыворотке крови. Применение их противопоказано при двустороннем гемодинамически значимом стенозе почечных артерий или стенозе почечной артерии единственной почки. При атеросклеротической этиологии вазоренальной АГ присоеди-

няют гипополипидемическую терапию, применяют в небольших дозах аспирин.

8.3. Феохромоцитом

Феохромоцитом – опухоль, секретирующая катехоламины, в 90% случаев развивается из хромоаффинных клеток мозгового слоя надпочечников, реже – из экстраадренальной хромоаффинной ткани в симпатических ганглиях и параганглиях различной локализации. Частота выявления феохромоцитом среди больных АГ составляет 0,1–0,8%. Более чем в 80% случаев феохромоцитом – доброкачественная опухоль. Диаметр опухолей достигает от 1 до 15 см. В 7–10% случаев феохромоцитомы могут быть составной частью наследственных синдромов, среди них синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) типа 2А, реже – типа 2Б, болезнь Хиппеля–Линдау, болезнь Реклингхаузена в сочетании с кожным нейрофиброматозом. При подозрении на наследственную форму заболевания рекомендовано проведение генетического исследования. Выделяют различные варианты клинического течения феохромоцитом: кризовое – в 40–50% случаев, постоянная (стабильная) АГ без ГК – в 30–50% случаев. Нормальный уровень АД выявляется у 13% больных. Наиболее характерные проявления ГК: внезапное быстрое повышение АД до высокого уровня, учащенное сердцебиение, бледность кожных покровов, потливость, чувство беспокойства, страха. Показанием для обязательного обследования с целью возможного выявления феохромоцитомы являются следующие симптомы: кризовое течение АГ, гипертонический криз, провоцируемые приемом некоторых лекарств, наркозом, физической нагрузкой или другими факторами, стабильная АГ, рефрактерная к проводимой АГТ, пароксизмальная тахикардия, наличие семейных наследственных синдромов (МЭН типа 2А или 2Б), а также ближайшее родство с этими больными, инциденталом, выявленная при КТ или МРТ. Лабораторные методы диагностики включают: определение общей концентрации метанефринов (метанефрина и норметанефрина) в плазме крови и конъюгированных метанефринов в моче (чувствительность метода 98%), определение свободных катехоламинов в плазме крови – менее надежный метод, обладает низкой специфичностью, определение концентрации катехоламинов или их метаболитов в моче, собранной за сутки или за 3 ч после начала криза, – метод малоспецифичен, возможны ложноположительные результаты при приеме некоторых препаратов и пищевых продуктов. В сомнительных случаях для подтверждения гормональной активности опухоли проводятся фармакологические пробы, направленные на стимуляцию или супрессию секреции катехоламинов; пробы могут давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты, сопряжены с осложнениями и применяются редко. Методы топической диагностики: УЗИ позволяет выявить опухоли, если их диаметр превышает 2 см; высокочувствительные методы – КТ и МРТ. Метод радиоизотопного сканирования с использованием метайодобензилгуанидина (123-*I* MIBG или 131-*I* MIBG) позволяет подтвердить функциональную активность феохромоцитом, выявленных в надпочечниках методами КТ или МРТ, диагностировать опухоли из хромоаффинной ткани вненадпочечниковой локализации, а также метастазы злокачественных феохромоцитом.

Хирургическое удаление феохромоцитом – единственный радикальный метод лечения этого заболевания. Перед операцией для коррекции АД применяются α -АБ, по показаниям в дальнейшем к ним могут быть присоединены β -АБ. Монотерапия β -АБ без достаточной блокады α -адренорецепторов может привести к резкому повышению АД.

8.4. Первичный альдостеронизм

При первичном гиперальдостеронизме (синдром Конна) АГ развивается на фоне гиперпродукции альдостеро-

на аденомой коры надпочечников. Распространенность этого заболевания составляет 1–11%. У большинства больных наблюдается умеренная и тяжелая АГ, резистентная к медикаментозной терапии. Характерными клиническими проявлениями являются: мышечная слабость, парестезии, судороги, никтурия. У части пациентов течение заболевания может быть малосимптомным. Сходные клинические проявления наблюдаются и при неопухольевых формах гиперальдостеронизма: в 70% случаев наблюдается двусторонняя гиперплазия коры надпочечников, реже – односторонняя гиперплазия коры надпочечников (идиопатический гиперальдостеронизм), а также семейная форма гиперальдостеронизма I типа (гиперальдостеронизм, корригируемый глюкокортикоидами). В редких случаях (не более 1%) причиной первичного альдостеронизма может быть злокачественная опухоль. У большинства (~80%) больных с аденомой или гиперплазией коры надпочечников избыточная секреция альдостерона сопровождается гипокалиемией – калий в плазме крови <3,6 ммоль/л. Поэтому для скрининга больных с первичным альдостеронизмом используют определение содержания калия в плазме крови, а также наличие гипокалиемических изменений, по данным ЭКГ. Категории пациентов с высоким риском наличия первичного альдостеронизма (с относительно высокой его распространенностью) подлежат обследованию (скрининг) для возможного выявления этого заболевания. Скрининг проводят при АГ 2–3 степени, при АГ, рефрактерной к проводимой АГТ, при наличии гипокалиемии (спонтанной или индуцированной диуретиками), при сочетании АГ и выявленной, по данным КТ или МРТ, инциденталоме, при семейном анамнезе АГ или цереброваскулярных осложнений в возрасте до 40 лет, у родственников I степени родства пациентов с первичным альдостеронизмом и АГ. Для уточнения функционального состояния надпочечников исследуют концентрацию альдостерона и АРП. Предварительно (не менее чем за 4 недели) отменяют лекарственные препараты, влияющие на эти показатели, в первую очередь β -АБ, ИАПФ, БРА, диуретики, спиронолактон. Для обеспечения контроля АД при высоком его уровне допускается прием препаратов с минимальным воздействием на РААС: верапамила, α -АБ. Для аденомы (альдостеромы) и гиперплазии коры надпочечников характерна повышенная секреция альдостерона (>150 пг/мл) и низкая АРП, которая не превышает 1 нг/мл/ч после стимулирующего воздействия ходьбы (1–2-часовой) или фуросемида. Для скрининга низкоренинового гиперальдостеронизма анализируют также соотношение концентрации альдостерона к АРП; величина данного коэффициента зависит от единиц измерения, нижней границы определения АРП; при низком уровне АРП имеет место повышенная вероятность ложноположительных результатов. После скрининга больных с низкорениновой формой гиперальдостеронизма проводят дополнительные нагрузочные тесты для дифференциальной диагностики альдостеромы и гиперплазии коры надпочечников, поскольку тактика лечения этих форм АГ различна: больные с альдостеромой успешно лечатся хирургически, а больные с двусторонней гиперплазией коры надпочечников показано медикаментозное лечение. С целью дифференциальной диагностики применяют тест с 4-часовой ходьбой и другие нагрузочные пробы, направленные на стимуляцию или подавление показателей РААС (с каптоприлом, натриевой нагрузкой, физиологическим раствором, флюдрокортизоном). Выбор нагрузочной пробы зависит от состояния пациента (величины АД), а также опыта и предпочтений врача. Проба с дексаметазоном позволяет выявить больных с семейной формой гиперальдостеронизма I типа. Диагноз этого заболевания подтверждается при генетическом исследовании – выявлении химерного гена, патогномичного для данного моногенного заболевания. Генетическое тестирование показано пациентам с проявлениями низкоренинового гиперальдостеронизма в мо-

лодом возрасте (до 20 лет), а также с отягощенным семейным анамнезом по низкорениновому гиперальдостеронизму или нарушениям мозгового кровообращения в молодом возрасте (до 40 лет).

Для визуализации изменений в надпочечниках и уточнения стороны локализации опухоли выполняют КТ или МРТ. О гормональной активности выявленных в надпочечниках структурных изменений можно судить по результатам проведения флебографии надпочечников и раздельной катетеризации вен надпочечников с определением концентрации альдостерона в крови, оттекающей от правого и левого надпочечников. Функциональное состояние надпочечников можно оценить также при радионуклидной визуализации с помощью меченого холестерина. Решение о тактике лечения принимается только после сопоставления структурных изменений надпочечников и их функциональной активности.

Хирургическое удаление альдостером (открытая адrenaлэктомия или эндоскопическая техника) у 50–70% больных приводит к нормализации или значительному снижению АД. До хирургического удаления альдостером, а также у пациентов с двусторонней гиперплазией коры надпочечников применяют спиронолактон, при недостаточном антигипертензивном эффекте возможно присоединение АК. У больных с семейной формой гиперальдостеронизма I типа проводят терапию ГКС (дексаметазон).

8.5. Синдром и болезнь Иценко–Кушинга

Синдром патологического гиперкортицизма – редкая причина АГ, встречается в 0,1% в общей популяции. Объединяет состояния, обусловленные гиперсекрецией глюкокортикоидов: болезнь Иценко–Кушинга, синдром Иценко–Кушинга и АКТГ – эктопированный синдром. АГ диагностируется при всех формах гиперкортицизма в 75–90% случаев. Диагноз заболевания при гиперсекреции ГКС устанавливается на основании клинической картины заболевания (характерный внешний вид больного – диспластическое ожирение, трофические изменения кожи, нарушение углеводного обмена, изменение костной системы) и дополнительных лабораторных исследований. Для выявления гиперкортицизма исследуют суточную экскрецию свободного кортизола с мочой, экскрецию суммарных 17-оксикортикостероидов в суточной моче, суточный ритм секреции кортизола и адренкортикотропного гормона АКТГ. Для дифференциальной диагностики опухоли (кортикостеромы) или гиперплазии коры надпочечников (опухоли гипофиза) решающее значение имеют функциональные пробы с дексаметазоном, АКТГ и др.

Для уточнения диагноза и выявления этиологии заболевания применяют методы топической диагностики: исследование состояния гипофиза и надпочечников – КТ или МРТ, а также проводят рентгенологическое исследование органов грудной клетки с целью обнаружения опухоли и ее возможных метастазов; при злокачественных опухолях органов грудной клетки может иметь место АКТГ-эктопированный синдром. Методы лечения гиперкортицизма – в зависимости от установленной этиологии: хирургической, лучевой и медикаментозной. Для лечения АГ применяют ИАПФ, БРА, АК, диуретики и α -АБ, часто в комбинации.

8.6. Коарктация аорты

Коарктация аорты – врожденное органическое сужение аорты, чаще – в зоне перешейка и дуги, относится к редким формам АГ. Для диагностики большое значение имеет повышенное АД на верхних конечностях при наличии нормального или пониженного АД на нижних. Пульсация на артериях нижних конечностей ослаблена, тогда как на лучевой артерии пульс не изменен. Выслушивается систолический шум над всей поверхностью сердца, а также в межлопаточном пространстве. Диагноз подтверждается при ЭхоКГ, ангиографии, МРТ. Лечение хирургическое.

8.7. Лекарственная форма АГ

К лекарственным средствам, способным повысить АД относятся: ГКС и нестероидные противовоспалительные препараты, гормональные противозачаточные средства, симпатомиметики, кокаин, эритропоэтин, циклоспорин, лакрица. При опросе пациентов необходимо тщательно выяснять, какие препараты принимались ранее и в настоящее время.

9. Неотложные состояния

Гипертонический криз (ГК) – это остро возникшее выраженное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения или ограничения поражения органов-мишеней.

ГК подразделяют на две большие группы – осложненные (жизнеугрожающие) и неосложненные (нежизнеугрожающие) ГК. В большинстве случаев ГК развивается при систолическом АД >180 мм рт. ст. и/или диастолическом АД >120 мм рт. ст., однако возможно развитие данного неотложного состояния и при менее выраженном повышении АД. У всех больных с ГК требуется быстрое снижение АД.

9.1. Осложненный ГК

Осложненный ГК сопровождается жизнеугрожающими осложнениями, появлением или усугублением ПОМ и требует снижения АД начиная с первых минут, в течение нескольких минут или часов при помощи парентерально вводимых препаратов. ГК считается осложненным, в следующих случаях:

- гипертоническая энцефалопатия;
- МИ;
- ОКС;
- острая ЛЖ-недостаточность;
- расслаивающая аневризма аорты;
- ГК при феохромоцитоме;
- пре-эклампсия беременных;
- тяжелой АГ, ассоциированная с субарахноидальным кровоизлиянием или травмой головного мозга;
- АГ у послеоперационных больных и при угрозе кровотечения;
- ГК на фоне приема амфетаминов, кокаина и др.

Лечение пациентов с осложненным ГК проводят в отделении неотложной кардиологии или палате интенсивной терапии кардиологического или терапевтического отделения. При наличии МИ целесообразна госпитализация в палату интенсивной терапии неврологического отделения или нейрореанимацию. АД следует снижать постепенно во избежание ухудшения кровоснабжения головного мозга, сердца и почек, как правило, не более чем на 25% за первые 1–2 ч. Наиболее быстрое снижение АД необходимо при расслаивающей аневризме аорты (на 25% от исходного за 5–10 мин, оптимальное время достижения целевого уровня САД 100–110 мм рт. ст. составляет не более 20 мин), а также при выраженной острой ЛЖ-недостаточности (отек легких). Пациенты с МИ, ЦВБ требуют особого подхода, так как избыточное и/или быстрое снижение АД приводит к нарастанию ишемии головного мозга. В остром периоде МИ вопрос о необходимости снижения АД и его оптимальной величине решается совместно с неврологом индивидуально для каждого пациента.

Используются следующие парентеральные препараты для лечения ГК:

- Вазодилататоры:
 - эналаприлат (предпочтителен при острой недостаточности ЛЖ);
 - нитроглицерин (при ОКС и острой недостаточности ЛЖ);
 - нитропруссид натрия (является препаратом выбора при гипертонической энцефалопатии, однако следует иметь в виду, что он может повышать внутричерепное давление).

- β-АБ (метопролол, эсмолол предпочтительны при расслаивающей аневризме аорты и ОКС);
- Антиадренергические средства (фентоламин при дозрении на феохромоцитому);
- Диуретики (фуросемид при острой недостаточности ЛЖ);
- Нейролептики (дроперидол);
- Ганглиоблокаторы (пентамин).

9.2. Неосложненный ГК

Несмотря на выраженную клиническую симптоматику, неосложненный ГК не сопровождается острым клинически значимым нарушением функции органов-мишеней (п. 9.1). При неосложненном ГК возможно как внутривенное, так и пероральное либо сублингвальное применение АПІ (в зависимости от выраженности повышения АД и клинической симптоматики). Лечение необходимо начинать немедленно, скорость снижения АД не должна превышать 25% за первые 2 ч, с последующим достижением целевого АД в течение нескольких часов (не более 24–48 ч) от начала терапии. Используют препараты с относительно быстрым и коротким действием перорально либо сублингвально: нифедипин, каптоприл, клонидин, пропранолол, празозин. Лечение больного с неосложненным ГК может осуществляться амбулаторно. При впервые выявленном неосложненном ГК у больных с неясным генезом АД, при некупирующемся ГК, частых повторных кризах показана госпитализация в кардиологическое или терапевтическое отделение стационара.

10. Показания к госпитализации

Показаниями к госпитализации больных АД служат:

- неясность диагноза и необходимость в специальных, чаще инвазивных, методах исследований для уточнения формы АД;
- трудности в подборе медикаментозной терапии – частые ГК, рефрактерная АД.

Показания к экстренной госпитализации:

- ГК, не купирующийся на догоспитальном этапе;
- ГК с выраженными проявлениями гипертонической энцефалопатии;
- осложнения АД, требующие интенсивной терапии и постоянного врачебного наблюдения: ОКС, отек легких, МИ, субарахноидальное кровоизлияние, остро возникшие нарушения зрения и др.;
- злокачественная АД.

Эти рекомендации Российского медицинского общества по АД (РМОАГ) и ВНОК изданы только для личного использования врачами. Коммерческое использование не разрешено. Никакая часть рекомендаций не может быть воспроизведена в любой форме без письменного разрешения РМОАГ. Разрешение может быть получено после представления письменного запроса ответственному секретарю РМОАГ (rshonline@hotmail.com).

Литература

1. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*. 2009; 12: 39–42.
2. ESH-ESC Guidelines committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
3. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–58.
4. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Москва 2009 г. *Кардиоваскул. тер. и профилак.* 2009; 6 (Прил. 2).
5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. *Кардиоваскул. тер. и профилак.* 2009; 6 (Прил. 3).
6. Devereux R, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–18.
7. 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.
8. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. On reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators.

11. Партнерские отношения с пациентами

Неотъемлемой частью мероприятий по длительной профилактике ССО у больных АД должно стать повышение образовательного уровня пациентов. Если даже предположить, что для каждого конкретного больного АД врач разработает оптимальную программу медикаментозного и немедикаментозного лечения, то провести ее в жизнь будет весьма сложно при наличии его низкой мотивации к лечению. Врачу необходимо информировать больного АД о факторах и заболеваниях, сопутствующих АД, риске развития осложнений и рассказать о пользе медикаментозного и немедикаментозного лечения АД. Все применяемые методы лечения и профилактики должны быть обсуждены и согласованы с больным. В начале лечения необходимо выяснить, каким методом немедикаментозной профилактики отдаст предпочтение больной, и затем максимально их использовать. При выборе препарата для лекарственной терапии нужно учесть образ жизни пациента и постараться выбирать препараты, принимаемые 1 раз в сутки. Желательно рекомендовать пациенту проводить самоконтроль АД дома. Все рекомендации, даваемые пациенту, должны быть ясными, четкими и соответствовать его интеллектуальному уровню. Для большинства пациентов устных рекомендаций недостаточно, поэтому лучше продублировать их в письменном виде. Такие меры должны обеспечить осознанное участие больного в лечебно-профилактическом процессе и повысить эффективность лечения.

12. Заключение

Представленные рекомендации являются итогом работы большого числа научных работников, врачей, организаторов здравоохранения. Они основаны на опыте как наших зарубежных коллег, так и отечественных ученых.

В сжатой форме представлены современные взгляды на диагностику и лечение АД. Этот документ призван служить ориентиром в потоке информации по проблеме АД. Безусловно, личный опыт врача имеет очень большое значение при принятии решения в отношении конкретного больного, однако это решение не должно противоречить накопленному международному и российскому опыту, отраженному в настоящих рекомендациях.

- Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study).* *Lancet* 2003; 362: 782–88.
9. PROGRESS collaborative study group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
 10. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., исследователи «Клип-Аккорд». КЛИП-АККОРД: 4 года и 7796 пациентов – возможности полнодозовой комбинированной терапии артериальной гипертензии. *Систем. гипертенз.* 2008; 1: 4–9.
 11. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии* 2010; 2: 6–10.
 12. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo K, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
 13. Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 1028–34.
 14. Psaty B, Smith N, Siscovick D et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739–45.

15. Psaty B, Lumley T, Furberg C. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 2003; 289: 2534–44.
16. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–53.
17. Whysonge C, Bradley H, Mayosi B, et al. Beta blockers for hypertension. *Cochrane Database Rev* 2007; 1: CD002003.
18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
19. Чазова ИЕ, Мартынюк ТВ, Колос ИП. Первые результаты Российской программы СТРАТЕГИЯ у пациентов с артериальной гипертензией: оценка эффективности Нолитрела при недостаточном контроле артериального давления. *Cons. med.* 2007; 9(5): 5–10.
20. Чазова ИЕ, Беленков ЮН, Ратова ЛГ. и др. От идеи к клинической практике. Первые результаты российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА). *Систем. гипертенз.* 2004; 2: 18–23.
21. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
22. Ryden L, Standl E, Bartnik M et al. Task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC); European association for the study of diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.
23. 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.
24. Litbell H, Hansson L, Skoog I et al., SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
25. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
26. Fox K, Ferrari R, Yusuf S, Borer J. Should angiotensin-converting enzyme-inhibitors be used to improve outcome in patients with coronary artery disease and 'preserved' left ventricular function? *Eur Heart J* 2006; 27: 2154–57.
27. Martin J, Thigpen B, Moore R et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 246–54.
28. Podymow T, August P. Update on the Use of Antihypertensive Drugs in Pregnancy. *Hypertension* 2008; 51: 960–69.
29. Grodzki S, Jung C, Kertes P et al. Pheochromocytoma in pregnancy. *Intern Med J* 2006; 36: 604–6.
30. Hanssens M, Keirse M, Vankelecom F, Van Assche F. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gyn* 1991; 78: 128–35.
31. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and lactation. Seventh Edition. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* Lippincott Williams&Wilkins 2005.
32. Groves T, Corenblum B. Spironolactone therapy during human pregnancy. *Am J Obstet Gyn* 1995; 172: 1655–56.
33. *Asthma and COPD (Second Edition) Basic Mechanisms and Clinical Management.* Ed. P.J. Barnes Academic Press, Elsevier Ltd. 2009; 584–85.
34. Dogra S, Ardern C, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J Asthma* 2007; 44: 849–54.
35. *Asthma.* Ed by F. Chung. *Eur Respir Mon.* 2003; 8: 295.
36. Dart R, Gollub S, Lazar J et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease. *Chest* 2003; 123: 222–43.
37. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 19: CD003566.
38. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O et al. Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1994; 308: 18–21.
39. Benz J, Osbrain C, Henry D et al. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 101–7.
40. Barnes PJ. Clinical studies with calcium antagonists in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20 (Suppl. 2): S289–98.
41. *The Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2009)* www.ginasthma.org.
42. *The Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD (updated 2009), the Executive Summary (updated 2009),* www.goldcopd.org.
43. Celli B, Decramer M, Leimer I et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010; 137: 20–30.

*
—————

Лозартан в практике терапевта

Р.И.Стрюк

Кафедра внутренних болезней

Московского государственного медико-стоматологического университета

Резюме

Сартаны являются самой молодой группой кардиологических препаратов, которые за короткий период времени заняли прочные позиции в лечении артериальной гипертонии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), больных, перенесших инфаркт миокарда, а также при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, диабетической нефропатии, метаболическом синдроме, что нашло свое отражение в последних рекомендациях ВНОК и международных кардиологических обществ. Сартаны обладают уникальным профилем переносимости во всех применяемых дозовых режимах: при увеличении дозы не происходит увеличения частоты встречаемости побочных эффектов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антагонисты рецепторов АП II, лосартан

Losartan in a therapist's practice

R.I.Stryuk

Department of Internal Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary

Sartans are the youngest group of cardiac drugs that have held, in a short space of time, a firm place in the treatment of essential hypertension (EH), chronic heart failure (CHF), patients with prior myocardial infarction or paroxysmal atrial fibrillation, diabetic nephropathy, metabolic syndrome, which is embodied in the latest recommendations of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists and international societies of cardiology. Sartans have a unique tolerability profile in all used dosage regimens: a higher dose fails to increase the frequency of adverse effects.

Key words: essential hypertension, angiotensin II receptor antagonists, losartan

Сведения об авторах:

Стрюк Раиса Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой внутренних болезней Московского государственного медико-стоматологического университета

Сартаны являются самой молодой группой кардиологических препаратов, которые за короткий период времени заняли прочные позиции в лечении артериальной гипертонии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), больных, перенесших инфаркт миокарда, а также при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, диабетической нефропатии, метаболическом синдроме, что нашло свое отражение в последних рекомендациях ВНОК и международных кардиологических обществ. В рекомендациях ВНОК и Европейских рекомендациях по АГ 2007 г. появилась также новая позиция – развитие новых случаев сахарного диабета (СД) в процессе лечения АГ [1, 2].

Сартаны – высокоселективные лекарственные соединения, избирательно блокирующие рецепторы 1-го типа ангиотензина II (АП II) и, по-видимому, способствующие стимуляции рецепторов АП II 2-го типа.

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), достигаемая при помощи сартанов, является максимально полной, поскольку предотвращает воздействие на специфические рецепторы АП II, продуцируемого не только по основному, но и по дополнительным путям. Давно установлено, что помимо РААС системного кровотока, активация которой приводит к краткосрочным эффектам, имеются локальные (тканевые) РААС в различных органах и тканях (в сердце, почках, мозге, кровеносных сосудах). Повышенная активность тканевых РААС обуславливает долговременные эффекты АП II, которые проявляются структурно-функциональными изменениями в органах-мишенях и приводят к развитию таких патологических процессов, как гипертрофия миокарда, миофиброз, атеросклеротическое поражение сосудов мозга, поражение почек и др. Существуют и альтернативные пути образования АП II с участием химаза, катепсина G, тонина и других сериновых протеаз. В разных органах и тканях преобладает либо АП II-зависимый, либо альтернативные пути образования АП II. Так, в ткани миокарда человека обнаружена кардиальная серинпротеаза, ее ДНК и мРНК, при этом наибольшее количество этого фермента содержится в миокардиальном интерстиции, адвентиции и меди сосудов. Физиологические эффекты АП II, как и других биологически активных ангиотензинов, реализуются на клеточном уровне через специфические ангиотензиновые рецепторы.

К настоящему времени выделено нескольких подтипов мембранно-связанных, сопряженных с G-белком рецеп-

торов АП II: АТ₁, АТ₂, АТ₃ и АТ₄ и др., но наиболее изученными являются подтипы АТ₁ и АТ₂. АТ₁-рецепторы найдены преимущественно в гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени, коре надпочечников, почках, легких, в некоторых областях мозга. Большинство физиологических эффектов АП II, включая и неблагоприятные, опосредуется АТ₁-рецепторами, это:

- артериальная вазоконстрикция;
- усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах;
- секреция альдостерона корой надпочечников;
- секреция вазопрессина, эндотелина-1;
- высвобождение ренина;
- усиление высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний и активация симпатико-адреналовой системы;
- пролиферация гладкомышечных клеток сосудов и, как следствие, гиперплазия интимы, гипертрофия кардиомиоцитов, стимуляция процессов ремоделирования сосудов и сердца.

Физиологическая роль АТ₂-рецепторов до конца не установлена. Эти рецепторы найдены в сердце, сосудах, надпочечниках, почках, некоторых областях мозга, репродуктивных органах, а также в ранах кожи. Количество АТ₂-рецепторов может увеличиваться при повреждении тканей, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности. Предполагают, что АТ₂-рецепторы могут быть вовлечены в процессы регенерации тканей и программированной гибели клеток (апоптоз). Количество АТ₂-рецепторов в тканях непостоянно: их число резко увеличивается при повреждении тканей и необходимости репаративных процессов. Исследования последних лет показали, что кардиоваскулярные эффекты АП II, опосредованные АТ₂-рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным возбуждением АТ₁-рецепторов. Стимуляция АТ₂-рецепторов сопровождается:

- вазодилатацией;
- ингибированием клеточного роста, в том числе подавлением пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов, торможением гипертрофии кардиомиоцитов.

Селективное воздействие на АТ₁-рецепторы сочетается с сохранением метаболизма энкефалинов, брадикинина и других биологически активных пептидов, что крайне важно, так как с повышением активности кининовой системы на фоне лечения ингибиторами ангиотензинпрев-

рашающего фермента (ИАПФ) связаны такие нежелательные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек.

Перспективы положительного влияния антагонистов рецепторов АП II на основные патогенетические звенья регуляции сосудистого тонуса способствовали значительному прогрессу в клиническом применении препаратов этой группы. Первым представителем препаратов этого класса стал саралазин – пептидное соединение, близкое по структуре к АП II. Саралазин блокировал пресорное действие АП II и понижал тонус периферических сосудов, уменьшал содержание альдостерона в плазме крови, приводя к снижению артериального давления (АД). Однако в связи с наличием агонистических свойств, которые проявлялись чрезмерной гипотензией или гипертензией, а также сложностью синтеза, быстрым распадом в организме и парентеральным путем введения широкого, практического применения саралазин не получил. В настоящее время созданы непептидные антагонисты рецепторов АП II, которые по химическому строению относятся к 4 группам:

- бифениловые производные тетразола (лозартан, кандесартан, ирбесартан);
- небифениловые производные тетразола (телмисартан);
- небифениловые нететразолы (эпросартан);
- негетероциклические производные (валсартан).

Следует отметить, что синтезированный в 1994 году лозартан, успешно используется до настоящего времени. Лозартан представляет собой пролекарство, молекула которого характеризуется небольшой силой связывания с АП II, в то время как его активный метаболит обладает более сильным и продолжительным действием (в 10 раз сильнее лозартана). Различия по силе связывания с рецепторами влияют на прочность связи, что определяет продолжительность действия и кратность приема препарата, в частности, у лозартана длительность действия составляет около 12 часов. Широкий спектр дозировок Лористы (12,5; 25; 50 и 100 мг) позволяет индивидуализировать подбор антигипертензивной терапии пациентам различного возраста, в том числе и с коморбидными состояниями. Уже через 4 года после регистрации лозартана антагонисты рецепторов АП II заняли прочные позиции во всех национальных и международных консенсусах по лечению АГ, а в 2005 г. были включены в рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Сартаны обладают уникальным профилем переносимости во всех применяемых дозовых режимах: при увеличении дозы не происходит увеличения частоты встречаемости побочных эффектов, что значительно повышает приверженность пациентов лечению. Отличная переносимость сартанов, сравнимая с переносимостью приема плацебо, до последнего времени считалась главным достоинством этого класса препаратов, однако за последние годы накоплен достаточный материал, подтверждающий, что по эффективности антагонистов рецепторов АП II (АРА II) ничуть не уступают основным классам антигипертензивных препаратов.

Результаты метаанализа, выполненного в 2008 г., в котором проанализированы данные 61 исследования, в том числе 47 рандомизированных контролируемых (РКИ) по сравнительной эффективности ИАПФ и АРА II у больных АГ, показали, что АРА II и ИАПФ обладают сходной способностью снижать повышенное АД при длительном наблюдении у пациентов с АГ. В 37 РКИ различий в динамике АД выявлено не было, в 8 РКИ большей антигипертензивной эффективностью обладали АРА II, в 2 – ИАПФ. Следует отметить, что в обоих исследованиях, в которых первенствовали ИАПФ, предполагалось сравнение 50 мг лозартана с 20 мг эналаприла, в то время как при назначении 100 мг лозартана по сравнению с 10–20 мг эналаприла различий в степени снижения АД не наблюдались. В анализиру-

емых исследованиях при применении монотерапии ИАПФ или АРА II удавалось достичь успеха в среднем у 55% пациентов. По мнению авторов, преимущества сартанов в первую очередь были связаны с лучшей переносимостью терапии, что особенно четко было продемонстрировано в ретроспективных когортных исследованиях, в которых отмена терапии отмечена значительно чаще в группе больных, леченных с применением ИАПФ. Наиболее часто встречающимися побочными явлениями были головная боль, головокружение и кашель [3]. Интересным оказалось то, что при проведении метаанализа различий по частоте первых двух симптомов выявлено не было, в то время как кашель достоверно чаще возникал при терапии ИАПФ по сравнению с АРА II (9,9% против 3,2% в РКИ, 1,7% против 0,6% в когортных исследованиях соответственно).

В исследовании LIFE (более 9000 пациентов в возрасте 55–80 лет с АГ и уровнем АД 160–200/90–115 мм рт. ст., а также с электрокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка – ГЛЖ) была продемонстрирована равная степень снижения АД ($-29,1 \pm 19,2/16,8 \pm 10,1$ и $-30,2 \pm 18,5/16,6 \pm 10,1$ мм рт. ст. соответственно) в группах терапии, начинавшейся с лозартана и ателолола. При этом лозартан оказался на 13% эффективнее в предупреждении сердечно-сосудистых событий ($p=0,02$), на 25% – в предупреждении инсультов ($p=0,02$) и в одинаковой с ателололом степени предотвращал развитие инфаркта миокарда [4]. Особо следует отметить, что лозартан в большей степени по сравнению с ателололом способствовал регрессу ГЛЖ. Крайне важным оказался обнаруженный при анализе результатов данного исследования факт предупреждения основных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с АГ, ГЛЖ, СД типа 2 (1195 пациентов). В этой группе пациентов лозартан снижал на 27% вероятность сердечно-сосудистой смерти ($p=0,028$) и на 29% вероятность смерти от любой причины ($p=0,002$).

Обнаруженный в исследовании нефропротективный эффект оказался столь благоприятным, что одним из основных показаний к назначению препаратов этой группы стала диабетическая нефропатия, поскольку эти препараты также оказывают антипролиферативный и антисклеротический эффекты в отношении почечной ткани, уменьшая выраженность микроальбуминурии и протеинурии. Благодаря нефропротективным свойствам степень редукации количества выделяемого с мочой белка при применении лозартана превышает 30% [5].

Нефропротективный эффект лозартана был подтвержден в многоцентровом проспективном исследовании у пациентов с СД типа 2 и АГ (442 человек). При 6-месячной терапии лозартаном уровень суточной экскреции альбумина с мочой снизился со 115 ± 85 до 66 ± 55 мг ($p=0,001$), уровень гликозилированного гемоглобина – с $7,0 \pm 1,5$ до $6,6 \pm 1,26\%$ ($p=0,001$) [6]. Полученные в этом исследовании данные оказались сходными с результатами другого более крупного исследования RENAAL, в котором приняли участие 1513 пациентов с СД [7].

В данном исследовании был также проведен анализ влияния лозартана на частоту развития кардиоваскулярных катастроф и смертность и оказалось, что при лечении лозартаном риск госпитализаций по поводу обострения ХСН снизился на 32% ($p=0,005$). Вместе с тем существенного влияния на сердечно-сосудистую смертность, частоту инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и инсульта по сравнению с группой контроля получено не было, что во многом объясняют строгими критериями включения в исследование, в частности отсутствием больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [8].

Возможность использования сартанов при ХСН была продемонстрирована в исследовании ELITE: смертность и частота госпитализаций по поводу ХСН у пожилых больных, получавших лозартан, оказались достоверно ниже (9,4%), по сравнению с больными, получавшими

каптоприл (13,2%, $p=0,002$). Эти данные были получены за счет снижения общей смертности на фоне приема лозартана [9].

В исследовании ELITE II (3152 пациентов 60 лет и старше со II–IV стадией ХСН, по NYHA, и с фракцией выброса 40% и менее) оценивали влияние лозартана и каптоприла на общую смертность, риск развития внезапной смерти и тяжелых осложнений ХСН. Результаты исследования продемонстрировали одинаковое влияние лозартана и каптоприла на прогноз больных ХСН. Однако лечение лозартаном ассоциировалось с меньшим развитием побочных эффектов (9,7% против 14,7%, $p<0,001$). Сходные результаты были получены в исследовании OPTIMAAL, в которое включали пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда: при наблюдении в течение 2,7 года смертность в группе лозартана составила 18%, в группе каптоприла – 16% [10].

В настоящее время доказано, что благоприятные эффекты сартанов во многом опосредуются нормализацией функции эндотелия, которая утрачивается по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Блокада AT_1 -рецепторов приводит к снижению продукции супероксидных радикалов, оказывающих повреждающее воздействие на сосудистый эндотелий, кроме того стимуляция AT_2 -рецепторов способствует повышению локально синтеза оксида азота [11].

С целью повышения эффективности антигипертензивной терапии в последние годы стали широко использовать различные комбинации антигипертензивных препаратов в одной таблетке. Назначение фиксированной комбинации имеет целый ряд преимуществ, прежде всего в отношении приверженности пациента к лечению, повышая ее вдвое. Рациональная комбинация лекарственных средств потенцирует антигипертензивный эффект препаратов, входящих в данную комбинированную таблетку, увеличивая процент «ответчиков» на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов, и уменьшает частоту побочных эффектов как за счет того, что дозы входящих в состав таблетки препаратов невелики, так и за счет их взаимной нейтрализации и, что не менее важно, уменьшает стоимость лечения. Рациональная комбинация лекарственных средств позволяет также воздействовать на многие звенья патогенеза АГ, в том числе на активность симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, водно-солевой баланс и другие механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса. Одной из таких комбинаций является препарат Лориста Н (50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида) и Лориста НД (лозартан 100 мг и 25 мг гидрохлоротиазида).

Все антагонисты АП II подвергаются частичному метаболизму в печени (<20%), их экскреция происходит преимущественно в активном виде. Метаболизм осуществляется глюкуронилтрансферазой или микросомальной системой печени вместе с цитохромом Р-450, который участвует в метаболизме лозартана, ирбесартана и кандесартана, что является причиной их лекарственных взаимодействий с другими препаратами. У больных с тяжелой печеночной недостаточностью может наблюдаться увеличение биодоступности и снижение клиренса и билиарной экскреции препаратов, поэтому они противопоказаны пациентам с билиарной обструкцией или тяжелой печеночной недостаточностью, но могут с осторожностью применяться при легкой или среднетяжелой печеночной недостаточности. У пациентов с легкой или среднетяжелой хронической почечной недостаточностью (ХПН) коррекции режима дозирования антагонистов АП II не требуется, но при тяжелой ХПН необходимо соблюдать

осторожность при их использовании. У пожилых больных могут наблюдаться увеличение биодоступности, приводящее к удвоению максимальной плазменной концентрации, и замедление скорости всасывания препаратов этой группы, ведущее к увеличению T_{max} и $T_{1/2}$. Вместе с тем, учитывая широту терапевтического индекса антагонистов АП II, нет необходимости в снижении их доз у пожилых лиц.

Побочные эффекты антагонистов АП II наблюдаются достаточно редко, что обеспечивает, отчасти, более высокую приверженность пациентов к лечению. Так, частота развития кашля в плацебо-контролируемых клинических исследованиях препаратов этой группы составила от 1 (для валсартана, эпросартана, телмисартана) до 4,6% (для лозартана, ирбесартана, кандесартана), ангионевротического отека и сыпи – 1%. Незначительная частота этих побочных эффектов обусловлена отсутствием влияния препаратов этого класса на метаболизм кининов, с которым связывают основные побочные явления ИАПФ. Эффект «первой дозы» (головокружение, слабость, постуральная гипотония, обмороки), обусловленный резким гемодинамическим эффектом, у антагонистов АП II также выражен незначительно – гипотония возникает менее чем в 1%, гиперкалиемия – в 1,5% случаев. Важным является отсутствие при длительном их применении синдрома отмены. Препараты этой группы метаболически нейтральны: не влияют на метаболизм липидов и углеводов.

Следует отметить, что антагонисты АП II могут иметь фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия. К фармакодинамическим взаимодействиям относится изменение выраженности гипотензивного эффекта и усиление гиперкалиемии при сочетании антагонистов АП II с калийсберегающими диуретиками и калий-содержащими препаратами. Фармакокинетические взаимодействия наблюдаются с препаратами лития, варфарином, дигоксином.

Противопоказаниями к применению антагонистов АП II являются гиперчувствительность к ним, артериальная гипотония, гиперкалиемия, дегидратация, двусторонний стеноз почечных артерий, беременность, детский возраст.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиоваск. тер. и профилак. 2008; 7, 6 (Прил. 2).
2. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
3. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Int Med* 2008; 148: 16–29.
4. Hoiyeggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 66 (4): 1714–5.
5. Agba A, Basbir K, Anwar E. Use of losartan in reducing microalbuminuria in normotensive patients with type-2 diabetes mellitus. *Nepal Med Coll J* 2007; 9 (2): 79–83.
6. Lozano JV, Llisterri JL, Aznar J et al. Losartan reduces microalbuminuria in hypertensive microalbuminuric type 2 diabetics. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl. 1): 85–9.
7. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
8. Carswell CI, Goa KL. Losartan in diabetic nephropathy. *Drugs* 2003; 63 (4): 407–14.
9. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349 (15) 9054: 747–52.
10. Dickstein K, Kjeksbus J, and the OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752–60.
11. Healey J, Baranchuk A, Crystal E et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. A meta-analysis. *J Am Coll Card* 2005; 45: 1832–8.

— * —

Приверженность лечению – одна из ключевых детерминант эффективности антигипертензивной терапии: возможности комбинации ирбесартана с гидрохлоротиазидом

В.В.Фомин

Научно-исследовательский центр, кафедра терапии и профболезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Резюме

Обсуждается значение приверженности антигипертензивной терапии как фактора, способствующего достижению целевого артериального давления. Представлены причины ухудшения приверженности антигипертензивной терапии. Продемонстрировано, что фиксированная комбинация ирбесартана и гидрохлоротиазида характеризуется хорошими эффективностью и переносимостью.

Ключевые слова: приверженность, антигипертензивная терапия, целевое артериальное давление, ирбесартан, гидрохлоротиазид.

Therapy adherence is one of the key determinants of the efficiency of antihypertensive therapy: the capacities of a combination of irbesartan and hydrochlorothiazide

V.V.Fomin

Department of Therapy and Occupational Diseases, IM.Sechenov First Moscow State Medical University

Summary

The paper discusses the significance of antihypertensive therapy adherence as a factor contributing to the achievement of goal blood pressure. It shows reasons for worse adherence to antihypertensive therapy. The fixed combination of irbesartan and hydrochlorothiazide is demonstrated to have good efficacy and good tolerability.

Key words: adherence, antihypertensive therapy, goal blood pressure, irbesartan, hydro-chlorothiazide

Сведения об авторах:

Фомин Виктор Викторович – д-р мед. наук, зам. дир. Научно-исследовательского центра, доц. каф. терапии и профболезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Несмотря на значительное число доступных антигипертензивных препаратов, эффективность которых, в том числе и с прогностической точки зрения, продемонстрирована в масштабных контролируемых исследованиях, контроль артериального давления (АД) у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) удается констатировать не всегда: в популяционном регистре NHANES II (1976–1980 гг.) число таких пациентов не превышало 10%, в NHANES III (1991–1994 гг.) составило лишь 27,4% [1]. Исходя из данных анализа регистра NHANES III, ситуация существенно не улучшилась и в последние годы: получают антигипертензивную терапию 58,4% пациентов с эссенциальной АГ, но контроль АД отмечается только у 31,0%. Актуальность проблемы недостаточно эффективного лечения эссенциальной АГ, означающая, что у значительной части этих больных вероятность поражения органов-мишеней и осложнений, многие из которых могут оказаться фатальными, остается очень высокой, определяется и тем обстоятельством, что распространенность этого заболевания в общей популяции продолжает неуклонно увеличиваться [2].

Проведенное K.Wolf-Maier и соавт. (2004 г.) сопоставление частот снижения АД в разных странах до величин, обозначенных в качестве целевых в рекомендациях последнего пересмотра, свидетельствует о том, что этот показатель, составив 29% в США, снижается до 17% у жителей Канады и не превышает 10% в странах Западной Европы [3]. Так, в Португалии, где эссенциальную АГ выявляют более чем у 40% взрослого населения, только 46,1% из страдающих этим заболеванием знают о его наличии, 39% получают постоянную антигипертензивную терапию, и лишь у 10% она приводит к контролю АД [4]. В популяции пожилых больных эссенциальной АГ, проживающих в трех крупных городах Франции, АД превосходит 140/90 мм рт. ст. у 69% из тех, кто постоянно принимает антигипертензивные препараты [5]. В целом, несмотря на

то что число пациентов, у которых контроль АД достигается, в последнее десятилетие увеличилось в среднем на 10% [6], у подавляющего большинства лиц с эссенциальной АГ эффективность антигипертензивной терапии далека от идеальной. Данные, получаемые в эпидемиологических исследованиях, проводимых в нашей стране, свидетельствуют о том, что число больных, у которых удается достичь или по крайней мере приблизиться к целевым величинам АД, постепенно увеличивается [7], но пока ситуация, характеризующая качество лечения АГ, далека от идеальной.

Если АГ не уступает полнодозовой комбинации из трех антигипертензивных препаратов, включающей диуретик, ее считают резистентной [8]; у подобных пациентов бывает особенно оправданным целенаправленное обследование, направленное на выделение вторичных форм АГ, а также потенциально устранимых факторов, способствующих ее нарастанию (синдром обструктивного апноэ во время сна, метаболический синдром, прием, в том числе самостоятельный, лекарственных препаратов, обладающих гипертензивным действием) [9]. Вместе с тем одну из лидирующих позиций в структуре причин неконтролируемой, в том числе резистентной, АГ занимает снижение приверженности пациента антигипертензивной терапии. Не всегда это обстоятельство удается своевременно выявить, особенно если больной наблюдается только амбулаторно, но распознавание его всегда необходимо, поскольку альтернативой является повторная и, как правило, безуспешная смена разных классов антигипертензивных препаратов, госпитализации и дорогостоящее обследование, направленное на исключение вторичных форм АГ, и в итоге – существенное ухудшение прогноза больных. J.Garg и соавт. (2005 г.) констатировали отсутствие приверженности лечению как причину 16% случаев АГ, расцененной как резистентная [10]. Проанализировав базу данных, включавших 16 783 больных

эссенциальной АГ, L.Degli Esposti и соавт. (2002 г.) установили, что в течение 1-го года антигипертензивной терапии 64,9% пациентов прекратили принимать назначенные препараты, 8,2% самостоятельно изменили лечение и только 26,9% строго соблюдали рекомендации врачей [11]. Даже в специальных контролируемых исследованиях, проводимых с целью уточнения эффективности и безопасности антигипертензивных препаратов, участие в которых предполагает обязательную процедуру получения информированного согласия, а наблюдение за включенными больными является очень строгим, 9–37% участников не соблюдают приверженность лечению [12].

Необходимо еще раз подчеркнуть, что снижение приверженности лечению всегда оказывает негативное влияние на долгосрочный прогноз больных. A.Saguner и соавт. (2010 г.) продемонстрировали, что невыполнение рекомендаций врача по приему антигипертензивных препаратов, наряду с выраженным ожирением и некоторыми другими факторами (например, женский пол, наличие соматоформных расстройств и большое число используемых лекарственных средств), представляет собой одну из наиболее мощных детерминант гипертонического криза [13]. В свою очередь гипертонические кризы, даже неосложненные, значительно увеличивают вероятность неблагоприятных исходов АГ, а профилактика их, таким образом, становится самостоятельной задачей антигипертензивной терапии. Отечественное мультицентровое ретроспективное исследование ОСАДА включало амбулаторных и стационарных больных АГ, подразделенных на две группы [14]. У больных из 1-й группы (n=305) АГ характеризовалась высокой (1 раз в неделю и более) частотой гипертонических кризов, у пациентов 2-й (n=558) они встречались редко (не чаще 1 раза в месяц). Больные с частыми гипертоническими кризами отличались большим «стажем» АГ (13±9 лет и 9±7,8 года соответственно, $p<0,05$), и у них существенно реже удавалось достичь целевого АД (42 и 56% соответственно, $p<0,05$). Частые неосложненные гипертонические кризы были сопряжены с достоверно большими частотой и относительным риском несмертельного мозгового инсульта/транзиторных ишемических атак, хронической сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка и признаков миокардиальной ишемии. Очевидно, что повышение приверженности антигипертензивной терапии позволяет рассчитывать на заметное снижение вероятности и частоты развития гипертонических кризов.

A.Dragomir и соавт. (2010 г.) проанализировали взаимосвязь приверженности антигипертензивной терапии с течением АГ у 59 647 пациентов – жителей Канады [15]. У больных со сниженной приверженностью антигипертензивной терапии достоверно увеличивалась вероятность развития ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний, а также хронической сердечной недостаточности уже в течение первых 3 лет наблюдения. За счет этих осложнений стоимость ведения каждого подобного пациента увеличивалась на 43,7%. Закономерно, что у пациентов с высокой приверженностью антигипертензивной терапии вероятность достижения контроля АД возрастает почти в 1,5 раза [16].

Приверженность антигипертензивной терапии не всегда удается достоверно оценить. Предложен ряд специальных опросников, валидность которых окончательно не установлена, а адаптация их для российской популяции больных эссенциальной АГ по понятным причинам может быть связана со значительными трудностями. Известно, что у больных, приверженных лечению, величины систолического и диастолического АД оказываются достоверно ниже, чем у тех, кто не полностью придерживается указаний врача или не следует им. В качестве косвенного маркера недостаточной приверженности предписанному режиму терапии рассматривают и ситуацию, когда больной АГ продолжает курить. Данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что женщины зна-

**Мощно снижает АД
до целевого уровня,
стабильно удерживает его
у всех пациентов с АГ**

АПРОВЕЛЬ®
ирбесартан 150 мг, 300 мг

КО АПРОВЕЛЬ®
ирбесартан 150 мг, 300 мг + 12,5 ГХТЗ

sanofi aventis
Полное – здоровье

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция),
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.
www.sanofi-aventis.ru

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

чительно строже соблюдают рекомендации врача, чем мужчины, а группа больных со сниженной приверженностью лечению состоит преимущественно из молодых людей, у которых подъем АД не сопровождается неприятными ощущениями. В связи с этим их сложнее убедить в том, что высокие величины АД представляют для них серьезную опасность [17].

Несмотря на то что пациенты молодого возраста могут оказаться наименее дисциплинированными с точки зрения соблюдения врачебных предписаний, одной из самых трудных в отношении достижения приверженности антигипертензивной терапии является группа пожилых больных эссенциальной АГ. Вероятность самостоятельной отмены препаратов или существенного изменения режима терапии, приводящего к снижению или утрате ее эффективности, у этой категории пациентов не менее чем в 2 раза выше, чем в группе лиц моложе 60 лет. Приверженность лечению минимальна у пожилых, проживающих отдельно [18]. Среди причин снижения приверженности антигипертензивной терапии у пожилых больных называют когнитивные расстройства, а также плохую переносимость лечения, в том числе нередко отмечаемые ими усугубление нарушений памяти, явления ортостатизма при избыточном и/или очень резком снижении АД. Тем не менее у всех пожилых пациентов, страдающих эссенциальной АГ, необходимо настойчиво стремиться к нормализации АД, хотя добиваться его следует постепенно, медленно подбирая дозу препаратов с целью предупреждения опасных эпизодов АГ. Несмотря на многократно продемонстрированную пользу от активной антигипертензивной терапии, свойственная преимущественно пожилым изолированная систолическая АГ составляет до 75% от всех случаев неконтролируемой АГ [19].

Больные эссенциальной АГ, страдающие ее осложнениями (ИБС и/или хронической сердечной недостаточностью) к моменту начала антигипертензивной терапии, как правило, оказываются более приверженными ей [20]. Чаще отказываются от лечения больные, которым назначены коротко действующие препараты, которые они вынуждены принимать очень часто, или очень много лекарственных препаратов одновременно [21]. Наиболее удобными для пациента являются пролонгированные препараты, рассчитанные на однократный прием [22]. Перевод пациента с двукратного на однократный прием антигипертензивных препаратов позволяет увеличить приверженность лечению не менее чем на 10% [23]. Очевидна обоснованность фиксированных комбинаций представителей разных групп антигипертензивных препаратов, тем более, что подавляющее большинство больных с систолическим АД, равным или превышающим 160 мм рт. ст., с самого начала нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии [24]. Способные в большей мере снижать повышенное АД фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, как правило, значительно лучше переносятся больными [25].

Приверженность антигипертензивной терапии в значительной степени зависит от того, насколько пациент адекватно информирован о ее цели, тем более что многие больные вынуждены начинать принимать соответствующие препараты еще при отсутствии каких-либо жалоб. Активное нежелание получать представление о своем заболевании и рисках, с ним связанных, – причина отказа от использования антигипертензивных препаратов у 31% больных, еще 24,7% не способны изменить свой образ жизни [26]. Способность адекватно оценить опасность, сопряженную с нелеченой АГ, определяет то обстоятельство, что приверженность антигипертензивной терапии максимальна у лиц с высшим образованием [27].

Хорошо известно, что приверженность лечению может быть в значительной степени лимитирована нежелательными явлениями, ухудшающими переносимость антигипертензивных препаратов и нередко обуславливающими отказ от их приема пациентом даже тогда, когда врачу

удалось убедить его в их пользе. Идеального по переносимости антигипертензивного препарата в настоящее время, по-видимому, не существует. Вместе с тем, исходя из результатов анализа базы данных Veteran's Affairs (VA) Healthcare System, приверженность лечению наиболее велика при использовании блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [28]. Самое частое нежелательное явление, свойственное последним и нередко обуславливающее самостоятельное прекращение их приема, – сухой кашель [29]. Механизм развития сухого кашля объясняют сродством ИАПФ к нейтральной эндопептидазе – ферменту, разрушающему брадикинин. У больных, постоянно получающих ИАПФ, длительная блокада нейтральной эндопептидазы приводит к накоплению брадикинина, провоцирующего эпизоды сухого кашля. БРА, не вмешиваясь в активность нейтральной эндопептидазы и, таким образом, не пролонгируя эффекты брадикинина, переносятся заметно лучше, чем ИАПФ. В настоящее время БРА могут с уверенностью претендовать на роль эталонных с точки зрения переносимости, назначение их в начале антигипертензивной терапии, как правило, обеспечивает хорошую приверженность лечению, во многом гарантируя эффективность контроля АД [30, 31].

Не вызывает сомнений, что с помощью представителя только одного класса антигипертензивных препаратов добиться целевого АД у подавляющего большинства пациентов, страдающих АГ, не удается. В этом отношении в настоящее время приоритет принадлежит полноразмерным фиксированным комбинациям [32]: с точки зрения эффективности по влиянию на долгосрочный прогноз и переносимость лидирующие позиции во многом принадлежат сочетанию БРА, в частности ирбесартана с гидрохлоротиазидом (ГХТ). Более 10 лет назад было продемонстрировано, что применение комбинации ирбесартана с ГХТ позволяет добиться нормализации АД более чем у 75% пациентов, страдающих АГ, при этом большинство нежелательных явлений, возникающих на фоне данного режима лечения, с используемыми препаратами непосредственно не связано [33]. Специально проведенные клинические исследования продемонстрировали, что комбинация ирбесартана с ГХТ заметно превосходит по эффективности монотерапию ГХТ [34].

Комбинация ирбесартана с ГХТ с успехом применяется при трудной контролируемой АГ. Продемонстрировано, что у пациентов, ранее не получавших антигипертензивной терапии, как и у тех, кто принимал только ирбесартан, фиксированная комбинация этого БРА с ГХТ, особенно в максимальной дозе, позволяет добиться достоверно больших снижения АД и увеличения частоты достижения его целевых величин [35]. J. Neutel и соавт. (2009 г.) показали, что уже к концу 5-й недели лечения комбинацией ирбесартана с ГХТ при тяжелой АГ (диастолическое АД > 110 мм рт. ст., средние величины АД 172/113 мм рт. ст.) у 47% пациентов удается достичь снижения диастолического АД более 90 мм рт. ст. (в группе получавших только ирбесартан – у 33%; $p=0,0005$) [36]. Общая частота нежелательных явлений в двух группах пациентов достоверно не отличалась. Вместе с тем при анализе числа нежелательных явлений, непосредственно связанных с приемом препаратов, оказалось, что они меньше у тех, кто получал комбинацию ирбесартана с ГХТ. Комбинация ирбесартана с ГХТ сохраняет свою эффективность также и у пациентов с ожирением и сахарным диабетом типа 2 [37]. Сочетание ирбесартана, обладающего сродством к тканевым рецепторам PPAR и, таким образом, способного уменьшать выраженность многих обменных нарушений [38, 39] и ГХТ, не увеличивает (и даже способно уменьшать) выраженность соответствующих составляющих метаболического синдрома [40].

Высокая эффективность комбинации ирбесартана с ГХТ подтверждена в исследовании INCLUSIVE [41], вклю-

чавшем более 1000 пациентов, не отвечавших на монотерапию антигипертензивными препаратами первого ряда: значительная часть их исходно получала ИАПФ или БРА. Сахарным диабетом 2 типа страдали 30% включенных в исследование INCLUSIVE больных, у 46% был отмечен метаболический синдром, средние величины АД составляли $154,0 \pm 10,3/91,3 \pm 8,8$ мм рт. ст. После «отмывочного» периода больным назначали ГХТ (12,5 мг/сут), к которому в дальнейшем присоединяли ирбесартан в дозе 150 мг/сут; после 8 нед лечения дозу обоих препаратов удваивали. Достигнутое с помощью комбинации ирбесартана с ГХТ среднее снижение систолического АД составило $21,5 \pm 14,3$ мм рт. ст., диастолического АД – $10,4/8,7$ мм рт. ст. (для обоих показателей $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). Полнодозовая комбинация ирбесартана с ГХТ позволила достичь целевых величин систолического АД у 77% больных, диастолического АД – у 83%; 69% пациентов к завершению исследования продемонстрировали целевые величины как систолического, так и диастолического АД.

В исследовании INCLUSIVE специально проанализирована эффективность комбинации ирбесартана и ГХТ у больных изолированной систолической АГ [42]. Сопоставление пациентов с изолированной систолической АГ ($n=443$) с больными с систолодиастолической АГ ($n=736$) показало, что степень снижения систолического и диастолического АД, а также частота достижения контроля (менее 130 мм рт. ст.) над систолическим АД у них близки и не имеют статистически достоверных отличий. Контроль систолического АД в группе больных с изолированной систолической АГ оказался заметно хуже у лиц, страдавших сахарным диабетом (47% против 87% у не страдавших сахарным диабетом типа 2). На эффективность комбинации ирбесартана с ГХТ с точки зрения ее влияния на АД и достижения контроля над систолическим АД не были значимыми возраст (в том числе принадлежность к группе старше 65 лет), пол, раса и наличие метаболического синдрома. Таким образом, исходя из результатов исследования INCLUSIVE, высокая частота достижения контроля над систолическим АД и хорошая переносимость обосновывают роль комбинации ирбесартана с ГХТ как средства первого ряда для лечения изолированной систолической АГ, не уступающей монотерапии, в том числе у пожилых больных и лиц, имеющих метаболический синдром.

Исследование INCLUSIVE продемонстрировало очень хорошую переносимость комбинации ирбесартана с ГХТ, в том числе и представителей тех групп пациентов, которые всегда отличаются большей частотой нежелательных явлений, например, у пожилых, страдающих изолированной систолической АГ [42]. Самыми частыми нежелательными явлениями, отмеченными у них и сопряженными с лечением, оказались головокружение (не более 3%) и инфекции верхних дыхательных путей (менее 2%). Очевидно, что они не были напрямую связаны с приемом ГХТ и ирбесартана и не были «запрограммированы» в механизме действия этих препаратов.

Источником аргументов в пользу того, что комбинация ирбесартана с ГХТ может иметь преимущества с точки зрения не только эффективности, но и максимальной приверженности лечению, являются продолжающиеся клинические исследования. R.Schmieder и соавт. (2009 г.) оценили эффективность фиксированной комбинации ирбесартана и ГХТ у 8123 амбулаторных больных АГ [43]. При назначении данной комбинации антигипертензивных препаратов АД снизилось в среднем на $28 \pm 15/14 \pm 10$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Степень снижения систолического АД становилась заметнее по мере увеличения его исходной величины: эти данные четко свидетельствуют в пользу целесообразности назначения фиксированной комбинации ирбесартана и ГХТ при АГ очень высокого риска, к категории которой относится, в частности, изолированная систолическая АГ. Возраст, ожирение, сахарный диабет и

поражение почек существенно не влияли на эффективность данной комбинации антигипертензивных препаратов. Приверженность лечению превысила 98%, частота нежелательных явлений была крайне низкой (0,66%). Таким образом, можно утверждать, что фиксированная комбинация ирбесартана с ГХТ в максимальных дозах хорошо переносится пациентами.

Повышение эффективности антигипертензивной терапии – одна из наиболее актуальных задач, стоящих перед клиницистами. Успех ее решения во многом зависит от повышения приверженности антигипертензивной терапии. Часть факторов, снижающих ее, трудно устранить. В связи с этим особое значение приобретает выбор комбинации препаратов, отличающейся высокой эффективностью, отсутствием негативного влияния на метаболические параметры и при этом хорошо переносящейся пациентами. С этой точки зрения особые преимущества приобретают фиксированные полнодозовые комбинации БРА с ГХТ, в том числе фиксированная комбинация ирбесартана с ГХТ.

Литература

1. Frohlich ED. The necessity for recognition and treatment of patients with «mild» hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1369–77.
2. Hajjar J, Koicben TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290: 199–206.
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–7.
4. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens* 2005; 23: 1661–6.
5. Brindel P, Hanon O, Dartigues JF et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study. *J Hypertens* 2006; 24: 51–8.
6. Borgbi C, Dormi A, D'Addato S et al. Trends in blood pressure control and antihypertensive treatment in clinical practice: the Brisighella Heart Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1707–16.
7. Шальнова СА, Баланова ЮА, Константинов ВВ. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 4: 45–50.
8. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии – Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр). *Кардиоваск. тер. и проф.* 2008; 7 (6, Прил. 2).
9. Чазова ИЕ, Фокин ВВ. Резистентная артериальная гипертензия. *Тер. арх.* 2008; 6: 72–9.
10. Garg JP, Elliott WJ, Folker A et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 18 (5): 619–26.
11. Degli Esposti L, Degli Esposti E, Valpiani G et al. A retrospective, population-based analysis of persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy. *Clin Ther* 2002; 24: 1347–57.
12. Wetzels GE, Nelemans P, Schouten JS, Prins MH. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 1849–55.
13. Saguner AM, Dur S, Perrig M et al. Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study. *Am J Hypertens* 2010; 23 (7): 775–80.
14. Колос ИП, Чазова ИЕ., Терещенко С.Н., Наконечников С.Н. Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с частыми гипертоническими кризами. *Тер. арх.* 2009; 81 (9): 9–12.
15. Dragomir A, Cote R, Roy L et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care* 2010; 48 (5): 418–25.
16. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2006; 12 (3): 239–45.
17. Fodor GJ, Kotrec M, Bacskai K et al. Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international central-European study. *J Hypertens* 2005; 23: 1261–6.
18. Roth A, Kallter-Leibovici O, Kerbis Y et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: a community survey among 1,412 Israeli men. *Clin Cardiol* 2003; 26: 25–30.
19. Aranda P, Ruilope LM, Calvo C et al. Erectile dysfunction in essential arterial hypertension and effects of sildenafil: results of a Spanish national study. *Am J Hypertens* 2004; 17: 139–45.
20. Wannemacher AJ, Schepers GP, Townsend KA. Antihypertensive medication compliance in a Veterans Affairs Healthcare System. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 986–91.

21. Salas M, In't Veld BA, van der Linden PD et al. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: the Rotterdam Study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 561–6.
22. Alam MG, Barri YM. Systolic blood pressure is the main etiology for poorly controlled hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 140–3.
23. Chapman RH, Benner JS, Petrella AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1147–52.
24. Schroeder K, Fabey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 722–32.
25. Schroeder K, Fabey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD004804.
26. Iskedjian M, Einarsen TR, MacKeigan LD et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther* 2002; 24: 302–16.
27. Schoberberger R, Janda M, Pescosta W, Sonneck G. The COMpliance Praxis Survey (COMPASS): a multidimensional instrument to monitor compliance for patients on antihypertensive medication. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 779–87.
28. Wannemacher AJ, Schepers GP, Townsend KA. Antihypertensive medication compliance in a Veterans Affairs Healthcare System. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 986–91.
29. Visser LE, Stricker BH, van der Velden J et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: a population-based case-control study. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 851–7.
30. Chapman RH, Petrella AA, Benner JS et al. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study. *Drugs Aging* 2008; 25 (10): 885–92.
31. Sung SK, Lee SG, Lee KS et al. First-year treatment adherence among outpatients initiating antihypertensive medication in Korea: results of a retrospective claims review. *Clin Ther* 2009; 31 (6): 1309–20.
32. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. *Сердце* 2005; 4 (3): 120–6.
33. Raskin P, Guthrie R, Flack J et al. The long-term antihypertensive activity and tolerability of irbesartan with hydrochlorothiazide. *J Hum Hypertens* 1999; 13 (10): 683–7.
34. Rosenstock J, Rossi L, Lin CS et al. The effects of irbesartan added to hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in patients non-responsive to hydrochlorothiazide alone. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23 (6): 433–40.
35. Neutel JM, Franklin SS, Oparil S et al. Efficacy and safety of irbesartan/HCTZ combination therapy as initial treatment for rapid control of severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; 8 (12): 850–7.
36. Neutel JM, Franklin SS, Bbaumik A et al. Safety and tolerability of fixed-dose irbesartan/hydrochlorothiazide for rapid control of severe hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2009; 31 (7): 572–84.
37. Lewin AJ, Weir MR. Antihypertensive efficacy and tolerability of irbesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients stratified by body mass index and type 2 diabetes mellitus status: a post hoc subgroup analysis of the Irbesartan/HCTZ Blood Pressure Reductions in Diverse Patient Populations trial. *Clin Ther* 2008; 30 (12): 2354–65.
38. Ernsterberger P, Koletsky RJ. Metabolic actions of angiotensin receptor antagonists: PPAR-gamma agonist actions or a class effect? *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7 (2): 140–5.
39. Мычка В.Б., Мамырбаева К.М., Масенко В.П. и др. Возможности антигипертензивной терапии ирбесартаном в коррекции инсулинорезистентности и нарушений мозгового кровотока у больных с метаболическим синдромом. *Cons Med* 2006; 8 (11): 25–30.
40. Sowers JR, Neutel JM, Saunders E et al. Antihypertensive efficacy of Irbesartan/HCTZ in men and women with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; 8 (7): 470–80.
41. Neutel JM, Saunders E, Bakris GL et al. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005; 7 (10): 578–6.
42. Chrysant SG, Neutel JM, Ferdinand KC. INCLUSIVE investigators. Irbesartan/hydrochlorothiazide for the treatment of isolated systolic hypertension: a subgroup analysis of the INCLUSIVE trial. *J Natl Med Assoc* 2009; 101 (4): 300–7.
43. Schmieler RE, Schwertfeger M, Bramlage P. Significance of initial blood pressure and comorbidity for the efficacy of a fixed combination of an angiotensin receptor blocker and hydrochlorothiazide in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 991–1000.

Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации

(Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА-ПРИМА «РЕзистентная Гипертензия АрТериАльная – ПРИчины И Механизмы рАзвития»)

Резюме

Цель. Характеристика причин и механизмов развития резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации.

Материалы и методы. Многоцентровое открытое наблюдательное неинтервенционное исследование включало 532 пациента с неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензией. Оценивали наличие вторичных форм артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, а также проводимую антигипертензивную терапию и применение препаратов других классов, в том числе антигиперлипидемических и антиагрегационных.

Результаты. Возраст пациентов – 244 (45,9%) мужчины и 288 (54,1%) женщины – составил от 29 до 96 лет (в среднем 59,3±11,1 года). Из них 210 (39,5%) из 532 пациента относились к категории лиц пожилого возраста (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет). Величины артериального давления (АД) были очень высокими (в среднем 197,6±28,1/111,9±15,4 мм рт. ст.). У 10,7% выявлена вторичная артериальная гипертензия. Значительная часть больных характеризовалась наличием поражения органов-мишеней и/или ассоциированных клинических состояний. Максимальное число применяемых антигипертензивных препаратов составляло 7.

Заключение. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия в Российской Федерации характеризуется очень высоким риском осложнений и у 10,7% является вторичной.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, неконтролируемая артериальная гипертензия, эпидемиология.

Epidemiological characteristics of resistant and uncontrolled arterial hypertension in the Russian Federation (Russian Register of uncontrolled and resistant arterial hypertension – REGATA-PRIMA)

Summary

Aim. To characterize the causes and mechanisms of resistant and uncontrolled arterial hypertension in the Russian Federation.

Subjects and methods. The multicenter, open-label, observational non-interventional study enrolled 532 patients with uncontrolled and resistant arterial hypertension. The presence of secondary arterial hypertension, cardiovascular risk factors, target organ damages and associated clinical conditions and performed antihypertensive therapy and the use of drugs of other classes, including antihypertensive and antiplatelet ones, were assessed.

Results. The patients' age was 29 to 96 years (mean 59,3±11,1 years). There were 244 (45,9%) males and 288 (54,1%) females. Two hundred and ten (39,5%) of the 532 patients were elderly (males >55 years; females >65 years). Blood pressure values were very high (mean 197,6±28,1/111,9±15,4 mm Hg). Secondary arterial hypertension was detected in 11,1%. A high proportion of patients had target organ damages and/or associated clinical conditions. The maximum number of used antihypertensive agents was 7.

Conclusion. In the Russian Federation, resistant and uncontrolled arterial hypertension is characterized by a very high risk for events and more than 11% had secondary arterial hypertension.

Key words: resistant arterial hypertension, uncontrolled arterial hypertension, epidemiology.

Сведения об авторах

Чазова И.Е. – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. системных гипертензий Российского кардиологического научно-производственного комплекса, президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (AG-VNOK@yandex.ru)
Фомин В.В. – д-р мед. наук, зам. дир. Научно-исследовательского центра, доц. кафедры терапии и профболезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (fomin_vic@mail.ru)

Разуваева М.А. – аспирант кафедры терапии и профболезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (regata_2009@mail.ru)

Вигдорчик А.В. – канд. мед. наук, ст. мед. советник по кардиологии НОВАРТИС ФАРМА (alexey.vigdorcbik@novartis.com)

Авторы выражают благодарность всем участникам исследования.

Участники исследования:

Г.П.Арутюнов, М.В.Архипов, Э.Г.Волкова, А.С.Галлявич, Я.П.Довгалецкий, Д.В.Дупляков, С.Я.Ерегин, К.В.Злодеев, А.Я.Ивлева, И.М.Карамова, С.Г.Кечеджиева, Л.Б.Лазебник, Т.В.Мартынюк, И.В.Медведева, С.В.Недогода, В.И.Подзолков, Ю.М.Поздняков, В.В.Скибицкий, А.Л.Сыркин, В.В.Теплицкая, Т.В.Торина, И.И.Чукаева, А.О.Шевченко, С.В.Шлык, Д.А.Хонтов.

Введение

Увеличение числа больных артериальной гипертензией (АГ), у которых удается достичь и стойко поддерживать целевое артериальное давление (АД), является крайне актуальным, прежде всего с точки зрения снижения частоты потенциально фатальных сердечно-сосудистых и почечных осложнений и, таким образом, увеличения продолжительности активной жизни населения развитых стран. Решению этой задачи во многом способствует рациональная комбинированная антигипертензивная терапия [1]. Тем не менее число пациентов, у которых можно констатировать стойкое снижение АД до целевых величин, в Российской Федерации по-прежнему не превышает 15%, что во многом связано с нерациональным выбором лекарственных средств, ошибками в выборе режима их применения, а также недостаточным использованием их приоритетных комбинаций [2]. Аналогичные данные, свидетельствующие в пользу значительной частоты недостаточно адекватного контроля АД в общей популяции, демонстрируют и эпидемиологические исследования, проводимые в других странах, в частности США, например, хорошо известный популяционный регистр NHANES [3].

Особую проблему представляет резистентная АГ, диагностируемая при невозможности снижения АД с помощью комбинации из трех антигипертензивных препаратов, обязательно включающей диуретик, и немедикаментозных методов лечения [4]. Частота резистентной АГ, по данным специализированных клинических центров, может достигать 20% [5, 6]. Этот показатель остается высоким даже после исключения случаев так называемой псевдорезистентной АГ [5]. Группу больных с резистентной АГ часто удается выделить и при проведении крупных клинических исследований, включающих только больных эссенциальной АГ [7].

Обследование больных резистентной АГ бывает направлено в первую очередь на поиск у них вторичных форм АГ, что всегда предопределяет увеличение продолжительности пребывания в стационарах и частоты госпитализаций, количества амбулаторных визитов к врачу, а также применение не всегда доступных в полном объеме и дорогостоящих методов исследования. Показано, что истинно вторичные варианты АГ, в том числе первичный гиперальдостеронизм, стенозирующее поражение магистральных почечных артерий, феохромоцитомы и хронические заболевания почек, составляют не более 5% в

структуре причин резистентной АГ, среди которых, очевидно, существенно большее значение имеют потенциально устранимые метаболический синдром, синдром обструктивного апноэ во время сна, недостаточная приверженность лечению и прием лекарственных препаратов, оказывающих гипертензивное действие [5, 8].

Особое значение приобретает оптимизация подходов к своевременной диагностике резистентной АГ и обследованию, направленному на выявление ее причин. Формированию более объективных представлений о частоте резистентной и неконтролируемой АГ, факторах, обуславливающих ее возникновение, и особенностях ее течения может в определенной степени способствовать проведение оригинальных отечественных клинико-эпидемиологических исследований. Результаты этих исследований могут быть в дальнейшем использованы для определения оптимальных схем антигипертензивной терапии, а также для разработки национальных рекомендаций по диагностике и лечению неконтролируемой и резистентной АГ, аналогичных разработанным комитетом экспертов American Heart Association [9]. В связи с этим для характеристики причин и механизмов развития резистентной и неконтролируемой АГ в Российской Федерации, а также оптимизации лечения этих пациентов с использованием фиксированной комбинации амлодипина и валсартана Российское медицинское общество по артериальной гипертензии при поддержке Научного общества нефрологов России начало формирование национального регистра пациентов с резистентной и неконтролируемой АГ – открытую наблюдательную программу «Регистр Резистентной артериальной гипертензии – РЕЗИСТЕНТНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ АрТерИАльная, с анализом эффективности лечения препаратом Эксфорж» (РЕГАТА). Программа РЕГАТА включает два этапа: эпидемиологический ретроспективный анализ пациентов с резистентной/неконтролируемой АГ (РЕГАТА-ПРИМА) и наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации амлодипина и валсартана (Эксфорж) у пациентов с резистентной/неконтролируемой АГ (РЕГАТА-ЭКСТРА) [10].

Материалы и методы

Открытая наблюдательная программа «Регистр резистентной артериальной гипертензии – РЕЗИСТЕНТНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ АрТерИАльная, с анализом эффективности ле-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование РЕГАТА-ПРИМА (n=532)

Показатель	n	Значение
Систолическое АД, мм рт. ст.	532	197,6±28,1 (145–290)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	532	111,9±15,4 (80–230)
Индекс массы тела, кг/м ²	510	30,5±7,1 (18–42)
Окружность талии, см	274	105,6±12,9 (82–172)
Общий холестерин, ммоль/л	379	6,3±1,3 (1,1–16,1)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	241	3,9±1,1 (0,9–6,8)
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	221	1,2±0,4 (0,1–4,5)
Триглицериды, ммоль/л	298	2,4±1,3 (0,4–8,1)
Гликемия натощак, ммоль/л	151	6,9±1,5 (4,5–13,0)
Индекс Соколова–Люоп, мм	323	34,9±8,3 (10,0–58,0)
Индекс Cornell, мм×мс	202	2204,07±667,2 (570,0–3600,0)
ИММЛЖ, г/м ²	179	134,9±36,9 (73,0–301,0)
Альбуминурия, мг/сут	35	173,7±187,6 (30,0–800,0)
Креатининемия, мкмоль/л	37	175,5±70,3 (112,0–420,0)
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	27	44,4±10,1 (25,0–59,0)

Примечание. n – число больных, у которых был определен исследуемый параметр. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка. В скобках указана амплитуда значений.

чения препаратом Эксфорж» представляет собой многоцентровое открытое наблюдательное неинтервенционное исследование. Решение о включении в программу принималось наблюдающим пациента врачом.

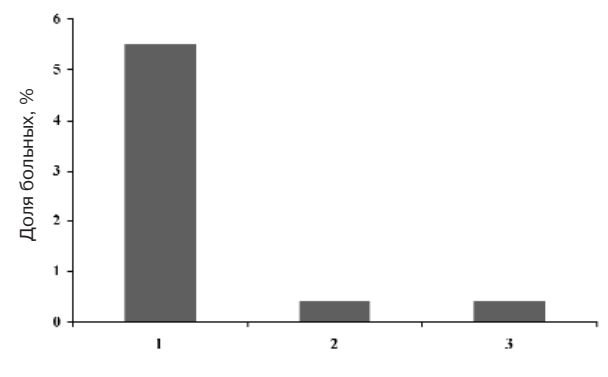
Программа РЕГАТА проводится в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и других международных документов, регламентирующих права человека/пациента, а также законодательством Российской Федерации. Процедура включения в программу предполагала обязательное подписание пациентом формы информированного согласия. Пациент имел право в любое время отказаться от участия в программе без объяснения причин.

Этап I проекта РЕГАТА (РЕзистентная Гипертензия Артериальная – ПРИчины И Механизмы рАЗвития – «РЕГАТА-ПРИМА») был посвящен эпидемиологическому ретроспективному анализу пациентов с резистентной/неконтролируемой АГ. В исследовании РЕГАТА-ПРИМА включали больных с резистентной (не уступающей комбинации из представителей трех классов антигипертензивных препаратов, включая диуретик) АГ или неконтролируемой (не уступающей комбинации из представителей двух классов антигипертензивных препаратов в полной дозе) АГ. Объем обследования конкретного пациента определялся исследователем и зависел от возможностей клинического центра.

Статистический анализ результатов осуществлялся исследовательским комитетом Российского медицинского

Число больных резистентной и неконтролируемой АГ, усугубляемой приемом лекарственных препаратов с гипертензивным действием (n=532):

1 – нестероидные противовоспалительные и ненаркотические препараты, 2 – адренергические «капли в нос», 3 – глюкокортикостероиды.



общества по артериальной гипертензии с использованием параметрических и непараметрических статистических методов; достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов

По завершении исследования РЕГАТА-ПРИМА оказалась доступной для анализа информация о 532 больных в возрасте от 29 до 96 лет (в среднем $59,3 \pm 11,1$ года), из них 244 (45,9%) мужчины и 288 (54,1%) женщины. К категории лиц пожилого возраста (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет) относились 210 (39,5%) из 532 пациентов. Общая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Характеристика АГ

У 475 (89,3%) пациентов констатирована эссенциальная АГ, у 57 (10,7%) – вторичные формы. Варианты вторичной АГ представлены в табл. 2. Самыми частыми оказались хронические заболевания почек, стенозирующее поражение почечных артерий и первичный гиперальдостеронизм, реже развитие АГ удавалось напрямую связать с нарушениями функции щитовидной железы и коарктацией аорты.

У 30 (6,3%) из 475 пациентов, страдающих эссенциальной АГ, отмечен прием лекарственных препаратов, которые могли приводить к нарастанию АГ вплоть до формирования ее резистентности к лечению. Доля таких паци-

Таблица 2. Варианты вторичной АГ у больных резистентной и неконтролируемой АГ (n=532)

Вариант	Число больных	Частота среди других вариантов вторичной АГ, % (n=57)	Частота среди всех больных резистентной АГ, % (n=532)
Хроническое заболевание почек	31	54,4	5,8
Стенозирующее поражение почечных артерий	12	21,1	2,3
Первичный гиперальдостеронизм	9	15,8	1,7
Заболевание щитовидной железы с нарушением ее функции	4	7,0	0,8
Коарктация аорты	1	1,7	0,2

Таблица 3. Ассоциированные клинические состояния у больных резистентной и неконтролируемой АГ (n=532)

Ассоциированные клинические состояния	Частота	
	абс.	%
Стабильная стенокардия	39	7,3
Острый инфаркт миокарда/острый коронарный синдром	69	13,0
Вмешательство на коронарных артериях	27	5,1
Ишемический мозговой инсульт	36	6,8
Геморрагический мозговой инсульт	3	0,6
ТИА	34	6,4
Расслаивающаяся аневризма аорты	1	0,2
Хроническая сердечная недостаточность	143	26,9

ентов среди всех включенных в исследование больных резистентной АГ составила 5,6%. Чаще всего при детальном знакомстве с анамнезом констатировали длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов и ненаркотических анальгетиков (иногда неконтролируемый), а также глюкокортикостероидов и адренергических «капель в нос» (см. рисунок).

У 272 (51,1%) из 532 больных резистентной АГ при обследовании предполагался синдром обструктивного апноэ во время сна. У 217 (79,8%) синдром обструктивного апноэ во время сна диагностирован клинически, 7 (2,6%) пациентам выполнена полисомнография.

Диагностика МС проведена 468 (88,0%) пациентам, исходя из общепринятых критериев [4, 12]. У 286 (61,1%) обследованных диагностирован метаболический синдром (МС).

С целью выявления сахарного диабета типа 2 обследованы 516 (96,7%) из 532 больных. Наличие сахарного диабета типа 2 подтверждено у 19,2% из них. У 512 (96,2%) из 532 больных охарактеризованы параметры, характеризующие обмен липопротеидов. У 405 (79,1%) из них выявлены нарушения обмена липопротеидов.

Поражение органов-мишеней

У 511 (96,1%) из 532 больных предпринят целенаправленный поиск гипертрофии миокарда левого желудочка с помощью соответствующих электрокардиографических (индекс Соколова–Луон, индекс Cornell) или эхокардиографических (ИММЛЖ) критериев. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка зарегистрированы у 305 (57,3%) больных.

У 311 (58,4%) из 532 пациентов проведен качественный тест на микроальбуминурию. Его результаты оказались положительными у 71 (22,8%) больного.

Сывороточная концентрация креатинина определена у 455 (85,5%) из 532 больных. Гиперкреатининемия (мужчины более 133 мкмоль/л, женщины более 124 мкмоль/л) отмечена у 37 (8,1%) из них.

Ассоциированные клинические состояния

Ассоциированные клинические состояния диагностированы у 176 (33,1%) из 532 больных, нередко в сочетании. Частота отдельных вариантов ассоциированных клинических состояний представлена в табл. 3. Самым частым ассоциированным клиническим состоянием оказался острый инфаркт миокарда/острый коронарный синдром в анамнезе. Частота ишемического мозгового инсульта и ТИА была близка к частоте стабильной стенокардии. У одного (0,2%) больного выявлена расслаивающаяся аневризма аорты. Один (0,2%) пациент перенес также эпизод тромбоэмболии легочной артерии.

Фармакотерапия

Большинство пациентов получало 3 и более антигипертензивных препарата (табл. 4). Максимальное число применявшихся представителей классов антигипертензивных препаратов – 7. Почти половина пациентов принимали 3 антигипертензивных препарата, более 1/4 – 4, почти 8% – 5. Заметно реже применяли комбинации, состоящие из 6 или 7 антигипертензивных препаратов.

В табл. 5 представлено распределение по частоте приема отдельных классов антигипертензивных препаратов пациентами с неконтролируемой и резистентной АГ. Более 70% больных принимали тиазидные или тиазидоподобные диуретики, чуть более 7% – петлевые диуретики, почти 9% – спиронолактон, около 70% – β -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), около 1/3 больных – блокаторы рецепторов ангиотензина II. Более 50% больных резистентной и неконтролируемой АГ получали дигидропиридиновые антагонисты кальция, более 11%, соответственно, недигидропиридиновые антагонисты кальция и агонисты имидазолиновых рецепторов, почти 5% – α -адреноблока-

Таблица 4. Количество антигипертензивных препаратов, принимаемых больными резистентной АГ (n=532)

Число препаратов	Количество больных	
	абс.	%
2*	76	14,3
3	249	46,8
4	147	27,6
5	41	7,7
6	14	2,6
7	5	0,9

* Пациенты с неконтролируемой АГ.

Таблица 5. Частота приема отдельных классов антигипертензивных препаратов пациентами с резистентной и неконтролируемой АГ (n=532)

Антигипертензивные препараты*	Частота приема	
	абс.	%
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	386	72,6
Петлевые диуретики	38	7,1
Спиронолактон	46	8,6
β -Адреноблокаторы	364	68,4
ИАПФ	355	66,7
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	168	31,6
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	280	52,6
Недигидропиридиновые антагонисты кальция	60	11,3
Антагонисты имидазолиновых рецепторов	63	11,8
α -Адреноблокаторы	24	4,5
Препараты центрального действия**	3	0,6

*Общая частота не соответствует 100%, так как все пациенты принимали комбинации антигипертензивных препаратов. **Неселективные, в том числе клонидин и комбинированные препараты на его основе.

Таблица 6. Сопутствующая терапия больных неконтролируемой и резистентной АГ (n=532)

Антигипертензивные препараты	Частота приема	
	абс.	%
Статины	269	50,6
Фибраты	6	1,1
Ацетилсалициловая кислота	302	56,8
Другие антитромбоцитарные препараты (клопидогрел, тиклопидин)	17	3,2
Варфарин	15	2,8
Дигоксин	2	0,4
Пероральные сахароснижающие препараты	56	10,5
Инсулин	12	2,3

торы, менее 1% – клонидин и комбинированные препараты на его основе.

Сопутствующая терапия больных неконтролируемой и резистентной АГ представлена в табл. 6. Половина пациентов принимали статины, почти 60% – ацетилсалициловую кислоту, 10% – пероральные сахароснижающие препараты.

Обсуждение

Оценка эпидемиологических особенностей резистентной и неконтролируемой АГ у жителей нашей страны, попытка которой была предпринята в проекте РЕГАТА-ПРИМА, представляет определенную актуальность прежде всего потому, что ее результаты могут способствовать оптимизации тактики обследования пациентов с АГ, не уступающей стандартным схемам комбинированной антигипертензивной терапии. В этой ситуации обследование направлено в первую очередь на поиск вторичных вариантов АГ, что предполагает применение высокотехнологичных и часто дорогостоящих диагностических методов, а также значительное увеличение продолжительности пребывания пациента в стационаре [13].

Больные, включенные в проект РЕГАТА-ПРИМА, в целом были близки по основным параметрам к жителям нашей страны, страдающим эссенциальной АГ и становящимся в связи с этим объектом популяционных исследо-

ваний [14]. Обращал на себя внимание очень большой диапазон значений возраста обследованных (от 29 до 96 лет), хотя средняя его величина, составлявшая около 60 лет, в целом соответствовала часто констатируемому у типичных пациентов, страдающих эссенциальной АГ. Среди больных резистентной и неконтролируемой АГ констатируется некоторое преобладание женщин, что в целом согласуется с общепринятыми представлениями [9]. Почти 40% обследованных нами больных резистентной и неконтролируемой АГ относились к категории лиц пожилого возраста.

Величины систолического и диастолического АД у больных резистентной и неконтролируемой АГ были очень высокими (максимально систолическое АД – 290 мм рт. ст., диастолическое АД – 230 мм рт. ст.). Средние величины индекса массы тела и окружности талии позволили сделать вывод о том, что у большинства больных резистентной и неконтролируемой АГ наблюдается абдоминальное ожирение. Полученные в исследовании РЕГАТА-ПРИМА данные в целом согласуются с результатами анализа репрезентативных выборок взрослого населения нашей страны, свидетельствующими о катастрофическом увеличении распространенности абдоминального ожирения, особенно заметном у женщин [15], и, именно, ожирение нередко становится причиной формирования и нарастания АД вплоть до приобретения ею феномена рефрактерности к лечению [16–18]. Следовательно, отмеченную в исследовании РЕГАТА-ПРИМА ассоциацию резистентной и неконтролируемой АГ с абдоминальным ожирением можно считать закономерной и обоснованной с патогенетических позиций. Значение ожирения и инсулинорезистентности продемонстрировано и в других контролируемых клинических исследованиях, таких как N.Martell и соавт. (2003 г.) [19].

Вторичная АГ была констатирована у 10,7% пациентов с неконтролируемой и резистентной АГ, включенных в проект РЕГАТА-ПРИМА. Таким образом, данные, полученные при обследовании отечественной популяции больных неконтролируемой и резистентной АГ, близки к результатам, полученным в тех немногочисленных исследованиях, в которых предпринимались целенаправленные попытки характеристики причин резистентной АГ [20]. Констатация трудно контролируемой и тем более резистентной АГ всегда должна рассматриваться как первоочередной аргумент в пользу исключения вторичных вариантов АГ, хотя предпринимаемое в этой ситуации обследование часто является дорогостоящим, затратным по времени и труднодоступным, особенно на амбулаторном этапе.

Необходимо подчеркнуть, что вторичные варианты АГ остаются достаточно редкими: в пользу этого свидетельствуют, в частности, результаты оценки ее частоты, принятые в начале в 1990-х годов [21] и в 2003 г. [22]. Несмотря на то что возможности лабораторных и инструментальных методов обследования за эти годы существенно расширились и, кроме того, данные методы стали доступными в реальной клинической практике, количество выявляемых с их помощью новых случаев вторичной АГ существенно не увеличилось.

Необходимо подчеркнуть, что все случаи вторичной АГ подлежат своевременному выявлению, поскольку большинство из них могут быть полностью устранены с помощью соответствующих методов лечения, без которых рассчитывать на нормализацию АД не приходится. В исследовании РЕГАТА-ПРИМА было проведено изучение этиологической структуры вторичной АГ. Установлено, что более чем у половины представителей группы пациентов, имевших вторичную АГ, ее развитие было связано с наличием хронических заболеваний почек. В связи с этим особое значение приобретает правильная интерпретация обнаруживаемых изменений мочи и признаков, указывающих на ухудшение фильтрационной функции почек, еще до того, как АГ перестает поддаваться комбинированной антигипертензивной терапии.

В исследовании РЕГАТА-ПРИМА немного более 20% всех случаев вторичной АГ оказалось обусловлено стенозирующим поражением почечных артерий, обусловленным их фибромускулярной дисплазией или атеросклерозом. Эпидемиология реноваскулярной АГ изучена преимущественно в специфических группах пациентов, прежде всего тех, у которых по разным причинам применяются методы обследования, непосредственно визуализирующие почечные артерии. Q.de Mast и соавт., выполнив систематизированный обзор, включивший 40 контролируемых исследований и 15 879 пациентов, продемонстрировали, что атеросклеротический стеноз почечных артерий обнаруживают у 20% из тех, кто страдает АГ и сахарным диабетом, у 10,5% из тех, кому выполняют коронароангиографию (в группе гипертензивных пациентов, подвергающихся этому исследованию, частота его увеличивается до 17,8%), у 25,3% – с синдромом перемежающейся хромоты, у 33,1% – с аневризмой брюшной аорты и, в целом, у 14,1% из тех, у кого по клиническим и лабораторным данным предполагают наличие реноваскулярной АГ [23]. N.Labropoulos и соавт., обследовав в течение 5 лет с помощью ультразвукового дуплексного сканирования почечных артерий 324 пациентов, у 14% из них обнаружили односторонний, еще у 7% – двусторонний стеноз; у 1,5 и 0,6% соответственно была констатирована односторонняя и двусторонняя окклюзия почечных артерий [24]. E.Lorenz и соавт., проанализировав архив компьютерных томографий, выполненных 1957 лицам (2000–2008 гг.), считавшим себя здоровыми, в клинике Mayo в рамках оценки целесообразности их использования в качестве доноров для трансплантации почки, у 5,3% выявили атеросклеротический стеноз почечных артерий, еще у 2,8% – их фибромускулярную дисплазию [25]. Последняя лидирует в структуре причин реноваскулярной АГ у пациентов молодого возраста, в том числе у детей. Исследовательский комитет Turkish Paediatric Hypertension Group при формировании Национального регистра детской реноваскулярной гипертензии с 1990 по 2005 г. включил в него 45 пациентов в возрасте от 20 дней до 17 лет, 14 (31%) из них имели фибромускулярную дисплазию. Следует подчеркнуть, что при своевременном устраняющем стеноз вмешательстве на почечных артериях можно добиться заметного уменьшения выраженности или даже регресса АГ.

Первичный и идиопатический гиперальдостеронизм – одна из наиболее частых причин вторичной АГ [27, 28] – в исследовании РЕГАТА-ПРИМА обнаружен у 15,8% представителей этой категории пациентов. Частота первичного и идиопатического гиперальдостеронизма в целом у больных резистентной и неконтролируемой АГ составила 1,7%. Некоторые клинические исследования демонстрируют большую его распространенность, особенно у пациентов с АГ III степени [29, 30].

Своевременная диагностика первичного и идиопатического гиперальдостеронизма у пациентов с неконтролируемой и резистентной АГ необходима прежде всего потому, что гиперпродукция альдостерона, устраняемая при адrenaлэктомии и/или назначении антагонистов альдостерона, всегда сопряжена с резким увеличением темпа и частоты поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений [31].

Среди других вариантов эндокринных АГ в исследовании РЕГАТА-ПРИМА у 7% в группе с вторичной АГ отмечены заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции. Частота их у больных неконтролируемой и резистентной АГ составила в целом менее 1%. В исследовании РЕГАТА-ПРИМА не выявлено ни одного случая феохромоцитомы и катехоламинпродуцирующих опухолей внадпочечниковой локализации. По-видимому, драматичность развития клинических проявлений феохромоцитомы (прежде всего, гипертонический криз с чертами злокачественности) и относительная редкость ее обуславливают то обстоятельство, что подобные пациенты неча-

сто становятся объектом эпидемиологических исследований [32]. Отсутствие случаев феохромоцитомы у 532 пациентов, включенных в проект РЕГАТА-ПРИМА, тем не менее, не следует рассматривать как аргумент в поддержку представлений о ее редкости. Очевидно, что часто она остается нераспознанной, тем более что ложноотрицательный результат соответствующих лабораторных исследований часто приводит к ошибочному решению об отказе от проведения компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии надпочечников.

Один пациент (1,7% среди больных вторичной АГ и 0,2% от общего числа пациентов с резистентной и неконтролируемой АГ) имел коарктацию аорты. Коарктацию аорты называют среди причин резистентной и неконтролируемой АГ. Необходимо иметь в виду, что при ее расположении ниже аортальной дуги характерные клинические признаки могут быть менее выражены, а ведущим из них может стать АГ [33, 34].

Наряду со вторичными вариантами АГ, в клинической оценке резистентной и неконтролируемой АГ необходимо обращать особое внимание на потенциально устранимые причины, способствующие ее нарастанию. Среди них особое значение имеют некоторые классы лекарственных препаратов, гипертензивное действие которых может быть связано с особенностями их механизма действия [9]. Так, 5,5% больных резистентной и неконтролируемой АГ постоянно получали нестероидные противовоспалительные препараты и ненаркотические анальгетики, часто – самостоятельно, не по назначению врача. Прием этих препаратов рассматривают в ряду общепопуляционных детерминант АГ [35]. Резистентную АГ может обуславливать так же самостоятельное употребление симпатомиметических средств, в том числе адренергических «капель в нос» [36], в исследовании РЕГАТА-ПРИМА

отмеченное у 0,4% пациентов. У 0,4% больных формирование резистентной АГ было связано с приемом глюкокортикостероидов.

Ориентируясь на результаты исследования РЕГАТА-ПРИМА, одной из наиболее частых причин формирования неконтролируемой и резистентной АГ в нашей стране является синдром обструктивного апноэ во время сна, значительно чаще диагностируемый клинически, чем на основании специальных методов обследования (полисомнографии). Вклад синдрома обструктивного апноэ во время сна в развитие и нарастание АГ в настоящее время не вызывает сомнения [11].

Исследование РЕГАТА-ПРИМА показало, что почти 90% пациентов, у которых выявляют резистентную и неконтролируемую АГ, проводят целенаправленную диагностику МС [12]. Необходимо подчеркнуть, что компонент МС – абдоминальное ожирение, всегда сопровождающееся гиперпродукцией вазоактивных адипокинов [18], как и инсулинорезистентность [19], представляет собой один из лидирующих по значимости факторов, обуславливающих утрату контроля над АД. Очевидно, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений, очень высокий при резистентной и неконтролируемой АГ, достигает максимума при наличии МС и тем более сахарного диабета типа 2, который обнаружен почти у 20% пациентов, включенных в исследование РЕГАТА-ПРИМА.

Результаты отечественных эпидемиологических исследований четко свидетельствуют о том, что целенаправленного клинико-лабораторного обследования, направленного на выявление общепринятых признаков поражения органов-мишеней (гипертрофии миокарда левого желудочка, микроальбуминурии, атеросклеротического поражения сонных артерий, умеренной гиперкреатинемии) [4], часто не проводят даже тогда, когда вероят-

№1 ПЕРВАЯ
И ЕДИНСТВЕННАЯ в РОССИИ
КОМБИНАЦИЯ БРА и АК¹

➤ **Рациональная комбинация двух лидеров продаж для лечения АГ^{1,2}**

➤ **9 из 10 пациентов достигают целевого АД³**

ЭКСФОРЖ (EXFORGE)

Лекарственная форма. Амлодипин (в форме безилата) + Валсартан. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг и 10/160 мг. **Показания.** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая суточная доза — 1 таблетка Эксфоржа, содержащая амлодипин/валсартан в дозе 5/80 мг или 5/160 мг, или 10/160 мг. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану и к другим компонентам препарата. Беременность. Безопасность применения Эксфоржа у больных с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, у пациентов после недавно перенесенной трансплантации почки, а также детей и подростков до 18 лет не установлена. **Предосторожности и взаимодействия.** У пациентов с дефицитом в организме натрия и/или объема циркулирующей крови существует риск развития выраженного снижения артериального давления. При необходимости отмены β-адреноблокаторов перед началом терапии Эксфоржем дозу β-адреноблокаторов следует уменьшать постепенно. Необходимо соблюдать осторожность при применении Эксфоржа у больных с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 10 мл/мин), в том числе, находящихся на гемодиализе; у пациентов с заболеваниями печени (особенно при обструктивных заболеваниях желчных путей); у пациентов с митральным или аортальным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией; при управлении автотранспортом и работе с механизмами. Не рекомендуется применять Эксфорж в период кормления грудью и у пациенток, планирующих забеременеть. **Взаимодействие.** Следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль концентрации калия в крови при применении вместе с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли, и другими лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию калия в плазме крови. **Побочные эффекты.** Наиболее часто: насморк, грипп, головная боль, пастозность, периферические отеки, отек лица, повышенная утомляемость, приливы к лицу, астения, головокружение, тахикардия, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в глотке и гортани, диарея, тошнота, боль в животе, запор, сыпь, эритема, отечность суставов, боль в спине, артралгия. **Редкие, но тяжелые нежелательные явления (НЯ):** гиперчувствительность. В тех клинических исследованиях, где амлодипин применялся в качестве монотерапии, отмечались также другие тяжелые НЯ: гастрит, гиперплазия слизистой десен, гингивит, лейкопения, миалгия, панкреатит, гепатит, тромбоцитопения, васкулит. В продолжительном плацебоконтролируемом исследовании (PRAISE-2) у больных с сердечной недостаточностью III и IV степени (по NYHA) неинфекционной этиологии при применении амлодипина отмечалось увеличение частоты возникновения отека легких, при отсутствии значимых различий по частоте развития ухудшения течения сердечной недостаточности в сравнении с плацебо. При применении амлодипина сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда или повышения частоты приступов стенокардии или аритмии (включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий). Оценка связи данных НЯ с применением амлодипина затруднена из-за сходных симптомов сопутствующих заболеваний. В клинических исследованиях при применении валсартана в качестве монотерапии были отмечены следующие тяжелые НЯ: нейтропения. В контролируемых клинических исследованиях у 3,9% и у 16,6% больных с сердечной недостаточностью, получавших валсартан, было отмечено повышение уровня креатинина и азота мочевины крови более чем на 50% соответственно. Для сравнения — у больных, получавших плацебо, повышение креатинина и азота мочевины наблюдалось в 0,9% и 6,3% случаев. Удвоение содержания сывороточного креатинина было выявлено у 4,2% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, получавших валсартан и у 3,4% получавших каптоприл. В контролируемых клинических исследованиях у 10% пациентов с сердечной недостаточностью было отмечено повышение уровня калия сыворотки более чем на 20%. Для сравнения, у больных, получавших плацебо, повышение концентрации калия наблюдалось в 5,1% случаев. **Формы выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг или 10/160 мг; 7 или 14 шт. в блистере; 2 блистера по 7 таблеток; 2 блистера по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР — 002605/07.

«НОВАТИС ФАРМА АГ», ПРОИЗВЕДЕНО «НОВАТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ», ШВЕЙЦАРИЯ

БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II. АК — антагонист кальция. АГ — артериальная гипертензия. АД — артериальное давление.

Список литературы: 1. Ю.М.Лопатин, Фиксированная комбинация Амлодипина и Валсартана: кому же она необходима в первую очередь? Системные гипертензии, 2008, 3, 51-56. 2. IMS MIDAS Sales Worldwide 1Q MAT 2009. 3. Alfemann Y, et al. A randomized, double-blind, multicenter study to evaluate the efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in hypertensive patients uncontrolled on previous monotherapy. The EX-FAST Study. J Clin Hypertens 2008; 10 (3): 185-94.

ЭКСФОРЖ
амлодипин/валсартан

NOVARTIS

000 «Новartis Фарма»
115035, Россия, Москва,
Садовническая ул., д. 82, стр. 2

Тел.: (495) 967-12-70
Факс: (495) 967-12-68
www.novartis.ru

ность их наличия очень велика, например, при сахарном диабете типа 2 и доказанной ишемической болезни сердца [37]. Тем не менее результаты исследования РЕГАТА-ПРИМА свидетельствуют о том, что при неконтролируемой и резистентной АГ прицельный поиск признаков поражения органов-мишеней, как правило, осуществляется. Можно констатировать, что частота признаков поражения органов-мишеней у больных резистентной и неконтролируемой АГ очень высока. Значительная распространенность поражения органов-мишеней у больных неконтролируемой и резистентной АГ в целом закономерна. Так, E. Muxfeldt и соавт. продемонстрировали, что в сопоставлении с АГ «белого халата» при резистентной АГ достоверно чаще встречаются гипертрофия миокарда левого желудочка и микроальбуминурия [38]. Не вызывает сомнений, что все пациенты, страдающие резистентной и неконтролируемой АГ, должны подвергаться целенаправленному и максимально полному обследованию, направленному на выявление признаков поражения органов-мишеней.

Выживаемость больных резистентной АГ заметно снижается, а риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается не менее чем в 2,5 раза по сравнению с пациентами, у которых АГ уступает стандартным схемам антигипертензивной терапии [39]. В связи с этим распространенность ассоциированных клинических состояний при резистентной и неконтролируемой АГ, очевидно, должна быть велика, что подтверждают данные, полученные в исследовании РЕГАТА-ПРИМА. Ассоциированные клинические состояния диагностированы у 1/3 пациентов, нередко в сочетаниях.

Число антигипертензивных препаратов, применяющихся у больных неконтролируемой и резистентной АГ, составляет от 3 до 7; большинство пациентов получали 3 или 4 антигипертензивных препарата. Чаще всего использовали тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ИАПФ и β-адреноблокаторы. Обращала на себя внимание сравнительно высокая (более 30%) частота применения блокаторов рецепторов ангиотензина II. Более чем половине больных резистентной и неконтролируемой АГ назначали дигидропиридиновые антагонисты кальция. Понятно, что если используются 4 антигипертензивных препарата и более, в этой ситуации приходится использовать те их классы, которые не относятся к числу первоочередных, в частности α-адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов, а также препараты центрального действия (клонидин). В связи с тем что, как показало исследование РЕГАТА-ПРИМА, резистентная и неконтролируемая АГ, как правило, ассоциирована с МС и другими сердечно-сосудистыми факторами риска, у этих пациентов значительно чаще, чем в общей популяции больных АГ применяются статины, ацетилсалициловую кислоту и другие антиагрегационные средства, а также пероральные сахароснижающие препараты. Наличие ассоциированных клинических состояний обуславливает назначение дигоксина или варфарина. В целом пациенты с неконтролируемой и резистентной АГ заведомо нуждаются в большем количестве лекарственных препаратов.

Рациональная антигипертензивная терапия и отсутствие приверженности к ней остаются одними из главных факторов, обуславливающих отсутствие контроля над АД [40, 41]. При резистентной АГ с успехом применяют высокотехнологичные инвазивные методы лечения, например, катетерную симпатическую денервацию почек [42] и принципиально новые лекарственные препараты, в частности антагонист эндотелиновых рецепторов дарусентан [43]. Тем не менее эти лечебные стратегии, очевидно, в ближайшие годы останутся малодоступными, в связи с чем особую актуальность, с точки зрения повышения качества ведения больных резистентной и неконтролируемой АГ, приобретает оптимизация применения существующих классов антигипертензивных препаратов, особенно продемонстрировавших эффективность при

АГ высокого/очень высокого риска. С этих позиций особые перспективы можно связать с комбинацией длительно действующего дигидропиридинового антагониста кальция и блокатора РААС, как показало крупное исследование ACCOMPLISH [44], существенно улучшающей долгосрочный прогноз больных АГ высокого риска. С точки зрения максимального повышения приверженности лечению особый интерес представляет фиксированная комбинация амлодипина с блокатором рецепторов ангиотензина II валсартаном (Эксфорж). Как показало исследование Ex-FAST, фиксированная комбинация амлодипина и валсартана высокоэффективна при АГ, не уступающей полноразовой монотерапии [45]. Результаты исследования Ex-FAST во многом обосновывают попытку изучения эффективности фиксированной комбинации амлодипина и валсартана при неконтролируемой и резистентной АГ, которая была предпринята во втором этапе проекта «РЕГАТА» – наблюдательном неинтервенционном исследовании «РЕзистентная Гипертония Артериальная – ЭКСфорж в Терапии Резистентной Артериальной гипертензии» («РЕГАТА-ЭКСТРА»).

Актуальность изучения эффективности фиксированной комбинации амлодипина и валсартана убедительно обосновывается также и отечественным опытом применения этой комбинации. Многоцентровое открытое наблюдательное исследование ЭКТРА [46], недавно завершившееся в России, включило 956 пациентов с АГ I–III степени с большой долей больных, относящихся к высокому сердечно-сосудистому риску. Подавляющее большинство пациентов исходно получали антигипертензивную терапию. 12 недельное применение комбинации амлодипина с валсартаном позволило добиться достоверного снижения АД в среднем на 41,8/20,6 мм рт. ст.; у 76,5% АД достигло целевых (<140/90 мм рт. ст.). Менее 20% больных при этом потребовалось присоединение в качестве дополнительных препаратов β-адреноблокаторов или тиазидных диуретиков. Выраженность снижения АД была статистически достоверной на всех дозовых уровнях амлодипина и валсартана и нарастала по мере увеличения дозы антигипертензивных препаратов. Наиболее заметным (-64,2/26,6 мм рт. ст.) снижение АД было при исходно очень высоком (>190 мм рт. ст.) систолическом АД. Таким образом, исходя из результатов исследования ЭКСТРА, можно констатировать, что комбинация амлодипина с валсартаном высокоэффективна, особенно при исходном очень высоком систолическом АД. Результаты РЕГАТА-ПРИМА – первого в отечественной клинической практике исследования, посвященного эпидемиологической характеристике резистентной и неконтролируемой АГ – свидетельствуют о том, что не более 11% ее может быть связано с наличием истинно вторичных форм АГ. Среди факторов, обуславливающих утрату контроля над АД, особое значение имеют синдром обструктивного апноэ во время сна, МС и сахарный диабет типа 2; число применяемых антигипертензивных препаратов при этом может быть очень большим. Даже не имея классических черт злокачественной АГ [47, 48], резистентная и неконтролируемая АГ отличается очень большой частотой поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний и, следовательно, крайне неблагоприятным прогнозом, что в свою очередь определяет необходимость дальнейшей оптимизации стратегии лечения этой категории пациентов.

Литература

1. Чазова ИЕ., Ратова ЛГ. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: просто о сложном. *Cons. Med.* 2006; 8 (5): 5–11.
2. Шальнова СА. Проблемы лечения артериальной гипертензии. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2003; 3: 17–21.
3. Hajjar J, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290: 199–206.
4. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии – Всероссийское научное общество кардиологов. *Диагности-*

- ка и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр). Кардиоваск. тер. и проф. 2008; 7 (6; Прил. 2).
5. Garg JP, Elliott WJ, Folker A et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 18 (5 Pt. 1): 619–26.
 6. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens* 2001; 14 (12): 1263–9.
 7. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American Settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002; 4: 393–404.
 8. Чазова ИЕ, Фомин ВВ. Резистентная артериальная гипертензия. *Тер. арх.* 2008; 6: 72–9.
 9. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment: A scientific statement from the American Heart Association professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510–26.
 10. Чазова ИЕ, Фомин ВВ, Разуваева МА, Виздорчик АВ. от имени исследователей. Регистр резистентной артериальной гипертензии – РЕЗИСТЕНТНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ АрТериАльная (РЕГАТА): программа исследования. *Cons. Med.* 2009; 11 (10): 5–9.
 11. Чазова ИЕ, Литвин АЮ. Артериальная гипертензия и синдром obstructивного апноэ во время сна. В кн: ЕИ.Чазов, ИЕ.Чазова. Руководство по артериальной гипертензии. М.: Media Medica, 2005.
 12. Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение метаболического синдрома. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2007; 6 (6; Прил. 2).
 13. Vidt DG. Contributing factors in resistant hypertension. Truly refractory disease is rarely found in a properly conducted workup. *Postgrad Med* 2000; 105 (7): 57–60.
 14. Шальнова СА, Баланова ЮА, Константинов ВВ. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 4: 45–50.
 15. Шальнова СА, Деев АД. Масса тела у мужчин и женщин (Результаты обследования российской национальной представительной выборки населения). *Кардиоваск. тер. и проф.* 2008; 6: 28–32.
 16. Чазова ИЕ, Мычка ВВ. *Метаболический синдром.* М., 2004.
 17. Lteif AA, Han K, Mather KJ. Obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome: determinants of endothelial dysfunction in whites and blacks. *Circulation* 2005; 112: 32–8.
 18. Frubbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004; 2: 197–208.
 19. Martell N, Rodriguez-Cerrillo M, Grobbee DE et al. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. *Blood Press* 2003; 12 (3): 149–54.
 20. Garg JP, Elliott WJ, Folker A et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 18 (5 Pt. 1): 619–26.
 21. Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12 (5): 609–15.
 22. Omura M, Saito J, Yamaguchi K et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27 (3): 193–202.
 23. de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens* 2009; 27 (7): 1333–40.
 24. Labropoulos N, Ayuste B, Leon LR Jr. Renovascular disease among patients referred for renal duplex ultrasonography. *J Vasc Surg* 2007; 46 (4): 731–7.
 25. Lorenz EC, Vrtiska TJ, Lieske JC et al. Prevalence of renal artery and kidney abnormalities by computed tomography among healthy adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (3): 431–8.
 26. Bayazit AK, Yalcinkaya F, Cakar N et al. Reno-vascular hypertension in childhood: a nationwide survey. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (9): 1327–33.
 27. Шхвацабая ИК, Чихладзе НМ. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия. М., 1984.
 28. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. PAPA Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (11): 2293–300.
 29. Mosso L, Carvajal C, Gonzales A et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161–5.
 30. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66 (5): 607–18.
 31. Born-Flintsberg E, Reincke M, Rump LC et al. Participants of the German Conn's Registry: Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (4): 1125–30.
 32. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2006; 24 (12): 2331–9.
 33. Hager A. Hypertension in aortic coarctation. *Minerva Cardioangiolog* 2009; 57 (6): 733–42.
 34. Borin C, Troost E, Thijs V et al. Migraine and coarctation of the aorta: prevalence and risk factors. *Acta Cardiol* 2008; 63 (4): 431–5.
 35. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005; 46 (3): 500–7.
 36. Chua SS, Benrimoj SI. Non-prescription sympathomimetic agents and hypertension. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988; 3 (5): 387–417.
 37. Оганов РГ, Ленахин ВК, Фитилев СБ. и др. Качество профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа в амбулаторных условиях. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2008; 7 (7): 9–14.
 38. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR et al. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit* 2003; 8 (5): 181–5.
 39. Pierdomenico SD, Lapenna D, Di Tommaso R et al. Cardiovascular risk in patients receiving double therapy with false and true nonresponder hypertension. *Blood Press Monit* 2006; 11 (6): 303–7.
 40. Shea S, Misra D, Ebrlich MH et al. Predisposing factors for severe, uncontrolled hypertension in an inner-city minority population. *N Engl J Med* 1992; 327 (11): 776–81.
 41. Rodr_guez-Roca GC, Pallar_s-Carratal_V, Alonso-Moreno FJ et al. Working group of arterial hypertension of the Spanish Society of Primary Care physicians (Group HTA/SEMERGEN) Blood pressure control and physicians' therapeutic behavior in a very elderly Spanish hypertensive population. *Hypertens Res* 2009; 32 (9): 753–8.
 42. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81.
 43. Weber MA, Black H, Bakris G et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1423–31.
 44. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2417–28.
 45. Alleman Y, Fraile B, Lambert M et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients uncontrolled with monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (Ex-FAST) Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10 (3): 185–94.
 46. Чазова ИЕ, Карпов ЮА, Виздорчик АВ. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА. *Системн. гипертен.* 2010; 2: 18–26.
 47. Тареев ЕМ. Гипертоническая болезнь. М., 1948.
 48. Арабидзе ГГ. Злокачественная артериальная гипертензия. *Кардиология.* 1985; 1: 5–11.

*

Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика: оптимизация эффективности и безопасности

О.Д.Остроумова, О.Б.Степура, О.В.Бондарец
МГМСУ

Резюме

В статье приведены данные о преимуществах и ограничениях в применении комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика. Рассмотрены пути повышения безопасности и метаболической нейтральности данной комбинации прежде всего за счет использования в качестве диуретика индапамида. Представлены результаты многоцентровых исследований ЭПИГРАФ – 1 и 2, в которых использовали комбинацию эналаприла и индапамида.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики.

A combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a diuretic: optimization of its efficacy and safety

O.D.Ostroumova, O.B.Stepura, O.V.Bondarets
Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary. The paper gives data on the benefits and debenefits for the use of a combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a diuretic. It considers the way to increase the safety and metabolic neutrality of this combination, mainly by administering indapamide as a diuretic. The results of the EPIGRAPH 1 and 2 multicenter studies using a combination of enalapril and indapamide are presented.

Key words: essential hypertension, combination antihypertensive therapy, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics.

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета (ostroumova.olga@mail.ru).

Степура Ольга Борисовна – д-р мед. наук, проф, зам. директора ГУТА КЛИНИК по лечебной работе (stepura.o@mail.ru).

Бондарец Ольга Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета. Тел.: 303-02-54, 303-93-07.

В настоящее время комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и тиазидного, или тиазидоподобного диуретика (ТД) по-прежнему является наиболее часто назначаемой из всех нефискированных и фиксированных комбинаций лекарственных препаратов [1]. Так, по данным фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III, среди комбинаций антигипертензивных препаратов 90% врачей предпочитают назначение комбинаций ИАПФ с диуретиком, 52% – β-адреноблокаторов с диуретиком, 50% – блокаторов кальциевых каналов с ИАПФ или β-адреноблокаторами [1]. При этом по сравнению с 2002 г. подавляющее большинство (около 70%) врачей предпочитают использовать комбинированную терапию в виде свободных (69%), фиксированных (43%) и низкодозовых (29%) комбинаций, и лишь 28% продолжают применять тактику монотерапии [1]. Высокая эффективность и безопасность данной комбинации при лечении артериальной гипертензии (АГ) отмечены во всех рекомендациях РМОАГ, ВНОК (3-я редакция), ЕОК-ЕОГ и JNC VII [2–4].

Рациональность комбинации ИАПФ с диуретиком для лечения больных АГ полностью обоснована [5]. Антигипертензивное действие ИАПФ основано в первую очередь на уменьшении продукции ангиотензина II, поэтому наиболее выраженное антигипертензивное действие они оказывают на пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [5]. При этом антигипертензивный эффект всех диуретиков ограничен неизбежно возникающими на фоне их применения реактивной гиперренинемией и вторичной гиперальдостеронемией, связанными с активацией РААС, выраженность которых значительно снижается при одновременном назначении ИАПФ [5]. Совместное применение ИАПФ и мочегонных средств позволяет значительно повысить эффективность обоих препаратов, что ведет к расширению круга пациентов, отвечающих на терапию, позволяя чаще достигать целевого уровня артериального давления (АД) [5]. У больных с нормо- и низкорениновой

АГ эффективность ИАПФ ниже, чем при гиперрениновой форме. Добавление диуретика помогает повысить активность ренина, восстановив чувствительность к ИАПФ [6]. В результате эта комбинация эффективно снижает АД практически у всех пациентов, независимо от исходной активности РААС, что позволяет использовать ее при нормо- и даже гипорениновой формах АГ [5].

Дополнительное снижение АД при комбинированной терапии диуретиком и ИАПФ также обусловлено тем, что последние потенцируют натрийуретический эффект мочегонных препаратов, повышая их эффективность [5]. Совместное применение ИАПФ и диуретиков приводит к аддитивному антигипертензивному эффекту при использовании меньших доз обоих антигипертензивных препаратов [7].

ИАПФ предотвращают развитие гипокалиемии, возникающей в результате стимуляции выработки альдостерона под действием ТД, за счет уменьшения активности ангиотензина II и снижения концентрации альдостерона, что способствует обратному всасыванию калия, теряемому при назначении мочегонных препаратов [5]. Одновременное совместное применение ИАПФ и ТД способствует усиленному выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом. При проведении комбинированной терапии очень важны метаболические эффекты ТД и ИАПФ, особенно влияние на инсулинорезистентность, так как ее наличие связано с увеличением сердечно-сосудистого риска у больных АГ [8]. Применение ТД ассоциируется с отрицательным влиянием на углеводный, липидный и пуриновый обмен, способствуя повышению уровня мочевой кислоты, глюкозы и холестерина (ХС) в крови, которое значительно ограничивается при совместном применении с ИАПФ, противодействующими неблагоприятному влиянию мочегонных препаратов [7].

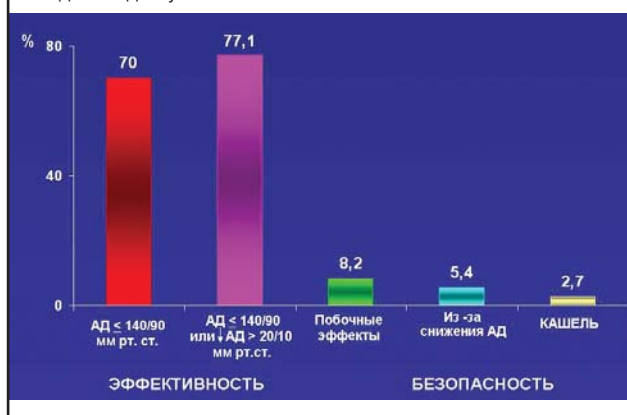
При наличии множества плюсов существует несколько проблем, связанных с использованием комбинации ИАПФ и диуретика. Используя данную комбинацию в ка-

честве средства первого выбора, можно опасаться развития гипотонии из-за эффекта первой дозы. Однако этот эффект, как правило, обусловлен действием ИАПФ, и риск его развития аналогичен риску при монотерапии этими препаратами. Добавление ИАПФ к мочегонному средству может ухудшить функцию почек у больных с сердечной недостаточностью [9], однако эту проблему можно решить посредством тщательного контроля за больным в первые дни лечения и постепенного титрования дозы ИАПФ. Кроме того, при одновременном назначении ИАПФ с калийсберегающими диуретиками возникает опасность развития гиперкалиемии, поэтому идеальной парой для ИАПФ будет тиазидный или тиазидоподобный диуретик, не имеющий способности задерживать выведение калия [5].

Снижение доз диуретика и ИАПФ в рациональной комбинации происходит не только без потери, но даже с увеличением антигипертензивного эффекта и снижением частоты возникновения побочных явлений при лечении этой комбинацией препаратов. Применение комбинации ИАПФ + диуретик позволяет достигать целевого уровня АД более чем у 80% больных АГ [5]. В многочисленных исследованиях доказано усиление антигипертензивного эффекта ИАПФ при сочетании с ТД [10–13]. Так, например, в проспективном рандомизированном исследовании P.Sassano и соавт. [10] показано, что добавление ТД к средней дозе ИАПФ давало достоверно большее снижение АД, чем увеличение дозы ИАПФ вдвое. В аналогичном исследовании была доказана большая эффективность комбинации низкой дозы гидрохлоротиазида (12,5 мг/сут) с эналаприлом по сравнению с его стандартной дозой (25 мг/сут) для лучшего контроля АД [11].

При комбинированной антигипертензивной терапии с помощью ИАПФ и диуретика принципиально важным остается вопрос о безопасной дозе ТД, так как еще в 1959 г. появилось первое сообщение о том, что гидрохлоротиазид может вызывать нарушение толерантности к глюкозе. С этого времени накопилось множество свидетельств о неблагоприятном влиянии ТД на показатели углеводного обмена у больных АГ независимо от наличия или отсутствия метаболического синдрома и сахарного диабета, как уже было упомянуто [14]. Помимо неблагоприятного влияния на углеводный обмен, ТД могут негативно воздействовать и на липидный обмен [14, 15]. Результаты ряда клинических исследований показали, что применение ТД приводит к повышению общего ХС на 5–20% и триглицеридов на 15–30% от исходного уровня [16]. В настоящее время доказано, что только низкие дозы ТД (не более 12,5 мг гидрохлоротиазида в сутки) могут быть использованы для постоянного лечения больных АГ. Высокая безопасность и эффективность очень низких доз ТД в составе комбинированной терапии доказана в целом ряде исследований [17–19]. Таким образом, высокая доза ТД неприе-

Основные результаты исследования ЭПИГРАФА-1.
Эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом у больных стабильной АГ.



Энзикс®
Эналаприл
Индапамид



- 🕒 **Стойкий антигипертензивный эффект в течение суток**
- 🕒 **Высокий компайенс терапии**
- 🕒 **Безопасность для больных сахарным диабетом и нефропатией**
- 🕒 **Хорошая переносимость**
- 🕒 **Улучшение прогноза и повышение качества жизни**

НФ Hemofarm

ул. Электrozаводская, д. 27, стр. 2
4-й этаж (Деловой Центр "Лефор")
тел.: 221-70-40 факс: 221-70-46
www.hemofarm.ru

ПН№016087/01. ПН№016091/01. ПН№016102/01

млема для длительного лечения больных АГ, даже в составе комбинации с ИАПФ.

Другой альтернативой для повышения безопасности применения комбинации ИАПФ и ТД является использование тиазидоподобного диуретика индапамида. Он занимает особое место в этой группе. При применении в дозах 1,5–2,5 мг он обладает менее выраженным по сравнению с ТД натрийуретическим эффектом и при этом действует как периферический вазодилататор [20]. Индапамид, помимо мочегонного эффекта, оказывает вазодилатирующее действие за счет снижения содержания натрия в стенке артерий, регулирования поступления кальция в гладкомышечные клетки сосудов, а также увеличения синтеза простагландина E_2 в почках и простаглицина в эндотелии. Таким образом, индапамид, оказывая более выраженное по сравнению с другими диуретиками прямое действие на сосуды, влияет на эндотелиальную функцию [20].

Индапамид обладает высокой биодоступностью (до 90%). Основной путь выведения – печеночный метаболизм. Препарат обеспечивает достаточное снижение АД на протяжении всех суток, что подтверждено данными мониторинга АД [5]. Препарат лишен неблагоприятных метаболических эффектов, свойственных ТД, и не вызывает повышения уровня глюкозы и липидов в крови [20]. Тиазидоподобный диуретик индапамид (2,5 мг) имеет еще одно очень значимое преимущество перед гидрохлоротиазидом – длительность действия. Продолжительность его действия составляет 24 ч, поэтому его назначают 1 раз в сутки.

Широкое распространение получили как фиксированные, так и нефиксированные (произвольные) комбинации антигипертензивных препаратов – см. также результаты исследования ПИФАГОР III [1]. Их использование позволяет получить устойчивый антигипертензивный эффект с минимальным количеством побочных явлений.

К преимуществам фиксированных комбинаций над произвольными относятся [5]:

- простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов к лечению;
- уменьшение стоимости лечения за счет того, что цена комбинированных препаратов меньше, чем стоимость компонентов, выписываемых отдельно;
- исключение возможности использования нерациональных комбинаций.

У фиксированных комбинаций есть один видимый недостаток, хотя и относительный:

- фиксированность доз препаратов в таблетке ограничивает возможность врача маневрировать дозами препаратов.

И хотя у фиксированных препаратов очевидные преимущества, разнообразие клинических ситуаций в реальной практике диктует необходимость использования и произвольных комбинаций. Кроме того, набор фиксированных комбинаций ограничен и не может на сегодняшний день обеспечить полную замену произвольных комбинаций. Это относится даже к комбинации ИАПФ + диуретик, хотя на российском рынке таких комбинаций представлено очень много. Однако если проанализировать имеющиеся в нашем распоряжении фиксированные комбинации данного класса, мы увидим, что все они (кроме одной – периндоприл + индапамид) представлены сочетанием того или иного ИАПФ с диуретиком гидрохлоротиазидом. А ведь очевидно, что использование в качестве диуретика индапамида вместо гидрохлоротиазида повысило бы безопасность, метаболическую нейтральность и эффективность данной комбинации.

Комбинация индапамида с эналаприлом (подобная фиксированная комбинация отсутствует) представляет интерес для клинициста, поскольку эналаприл обладает большой доказательной базой и имеет очень хорошую антигипертензивную эффективность, даже по сравнению с рядом препаратов своего класса. Это подтверждают

и результаты фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III [1]. Так, частота использования 4 основных классов препаратов остается высокой: для ИАПФ – 95,8%, диуретиков – 84,7%, 81,6% – для β -адреноблокаторов и 68,2% – для блокаторов кальциевых каналов [1]. При этом в структуре препаратов класса ИАПФ наибольшую долю по-прежнему имеет эналаприл (21%) [1]. Класс диуретиков, используемых врачами для лечения АГ, по данным ПИФАГОР III, в основном представлен двумя тиазидами – индапамидом в двух лекарственных формах (обычной и ретардной) и гидрохлоротиазидом, доля фуроземида составляет 6% [1]. По сравнению с данными 2002 г. (ПИФАГОР I) [21] отмечено существенное увеличение доли индапамида, что согласуется с результатами крупных исследований по доказательству, эффективности и безопасности. Уменьшение доли гидрохлоротиазида в лечении АГ объясняется данными метаанализа о наибольшей частоте новых случаев сахарного диабета при его применении, при этом относительный риск развития сахарного диабета условно принят за 1 именно для этого диуретика [22].

Одним из ярких примеров оптимального лекарства для комбинированной антигипертензивной терапии является нефиксированная комбинация ИАПФ и диуретика в препарате Энзиск, содержащем 2 лекарства в одном блистере – эналаприл и индапамид. При использовании данного препарата у больных АГ доза диуретика (индапамид 2,5 мг) остается неизменной, а доза ИАПФ может подбираться индивидуально от 10 до 40 мг в сутки. Данный препарат существует в трех видах: Энзиск – комбинация 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида, Энзиск Дуо – эналаприл 20 мг (10 мг утром + 10 мг вечером) при сохраняющейся дозе индапамида (2,5 мг утром), Энзиск Дуо Форте 40 мг эналаприла (20 мг утром + 20 мг вечером) и также 2,5 мг индапамида.

В России с препаратом Энзиск выполнены 2 крупных многоцентровых исследования под эгидой ВНОК – ЭПИГРАФ-1 и -2 [23, 24]. В открытом исследовании ЭПИГРАФ-1 приняли участие врачи поликлиник разных городов России [23]. В исследовании ЭПИГРАФ-1 участвовали более 500 больных АГ 2–3-й степени (АД > 160/90 мм рт. ст.). Из них 2/3 больных имели гипертоническую болезнь, а 1/3 – вторичную АГ почечного генеза (хронический пиелонефрит или хронический гломерулонефрит) – 64 и 36% соответственно. В исследование не включали пациентов с другим генезом симптоматических АГ. Средний возраст обследованных составил 55 лет, хотя участвовали взрослые пациенты всех возрастов: от 18 до 92 (!) лет. Количество мужчин и женщин, среди получавших Энзиск, было примерно равным – 42 и 58% соответственно. У большинства больных (82%) имела место АГ 2-й степени, в среднем исходное АД составило 174/101 мм рт. ст. Всем больным уже в начале лечения назначали комбинацию эналаприла и индапамида (производства компании «Неторфарм»). Причем если доза индапамида была постоянной – 2,5 мг, то доза эналаприла варьировала в зависимости от исходного уровня систолического АД (САД). У больных группы 1 исходное САД составляло 160–170 мм рт. ст., им эналаприл назначали в начальной дозе 5 мг/сут. В группе 2 исходное САД было 170–180 мм рт. ст., доза эналаприла – 10 мг/сут. Наконец, у больных 3 группы с САД > 180 мм рт. ст. начальная доза эналаприла составляла 20 мг/сут. При недостижении целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) через 4 нед лечения дозу эналаприла в каждой из подгрупп удваивали. Через 12 нед коррекция доз эналаприла потребовалась у каждого пятого пациента. В итоге средняя дозировка эналаприла к концу исследования составила 15,2 мг (в комбинации с индапамидом 2,5 мг) [23].

В результате лечение нефиксированной комбинацией эналаприла с индапамидом дифференцированными дозами позволило за 12 нед снизить АД на 38,8/17,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$). При этом целевого уровня АД (<140/90 мм

рт. ст.) удалось достичь у 70% пациентов (см. рисунок) [23]. Побочные реакции были отмечены лишь у 8,1% больных, причем у 5,4% преобладали симптомы, связанные с чрезмерным снижением АД (головокружение, слабость), что может быть устранено при более аккуратном подборе дозировок препаратов. Только у 2,7% пациентов отмечен кашель. Эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом в лечении АГ не зависели от пола, возраста и причины, вызвавшей повышение АД (первичная АГ или вторичная АГ почечного генеза) [23]. Особенно следует обратить внимание на последнее обстоятельство в связи с укоренившимся мнением, что эффективность антигипертензивной терапии является более низкой у больных симптоматической АГ.

Эффективность и безопасность Энзикаса оценили также в исследовании ЭПИГРАФ-2, которое по дизайну являлось сравнительным [24]. Участвовало 9 центров в России и 1 центр в Сербии. Всего в исследовании пролечено более 300 больных, рандомизированных в две группы – группа Энзикаса и группа контроля (в контрольной группе проводили лечение другими классами антигипертензивных препаратов, кроме ИАПФ и диуретиков). Лечение больных, рандомизированных в группу сравнения, курировал лечащий врач. Общая длительность лечения составила 14 нед.

Начальная доза эналаприла у пациентов в основной группе различалась. Больным АГ 1-й степени была назначена комбинация 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (соответствует форме Энзикас). Пациентам с АГ 2-й степени и САД 160–180 мм рт. ст. лечение начинали с 20 мг эналаприла (по 10 мг утром и вечером) и 2,5 мг индапамида (соответствует форме Энзикас Дуо). Через 2, 4 и 6 нед лечения у больных, не достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст. для всех больных и <130/80 мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом), дозу эналаприла удваивали [24].

Каковы же были результаты лечения? У 74,6% (3/4) пациентов с АГ 1-й степени лечение продолжали в первоначальной дозе – препарат Энзикас, а 22,1% больных перевели на Энзикас Дуо (доза эналаприла была удвоена: 10 мг утром + 10 мг вечером) при сохранявшейся дозе индапамида 2,5 мг утром. У одного больного АГ 1-й степени потребовалось назначение комбинации 40 мг эналаприла (20 мг утром + 20 мг вечером) и 2,5 мг индапамида, что соответствовало форме Энзикас Дуо Форте [24].

Среди пациентов с АГ 2-й степени примерно половина продолжали принимать назначенный им изначально препарат Энзикас Дуо, а другой половине был назначен Энзикас Дуо Форте (доза эналаприла была увеличена до 40 мг/сут: 20 мг утром + 20 мг вечером) при неизменной дозе индапамида 2,5 мг. У двух больных исходную дозу эналаприла уменьшили до 10 мг при сохранении исходной дозы 2,5 мг индапамида, т.е. их перевели с препарата Энзикас Дуо на форму Энзикас [24].

Основной результат исследования заключается в том, что в конце периода наблюдения больные, принимавшие нефиксированную комбинацию эналаприла с индапамидом, чаще достигали целевого уровня АД (73% случаев) по сравнению с группой контроля (67% пациентов). И это несмотря на то, что уровень САД в основной группе был исходно на 2,7 мм рт. ст. выше, чем в контрольной. Если же суммировать общее число больных, положительно отреагировавших на лечение (число пациентов с достижением целевого АД или снижением САД > 20 мм рт. ст. от исходного уровня), то к концу лечения оно достигло 82,4% в среднем по группе, принимавшей Энзикас, причем среди пациентов с АГ 1-й степени эта величина составляла 89,8%, а у больных с АГ 2-й степени – 77,2% [24]. Следовательно, начало лечения больных с АГ 1–2-й степени нефиксированной комбинацией эналаприла и индапамида (Энзикас) в сравнении с рутинной антигипертензивной терапией позволяет чаще достигать нормализации уровня АД.

Очень важным результатом данного исследования являлось то, что в группе Энзикаса удалось достоверно уменьшить число пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка и протеинурией, количество госпитализаций и дополнительных визитов к врачу, улучшить качество жизни [24].

Таким образом, нефиксированная комбинация эналаприла и индапамида позволяет в реальной клинической практике добиться адекватного контроля АД у многих пациентов. Присутствие 2-х антигипертензивных препаратов в одном двойном блистере, безусловно, будет способствовать повышению приверженности к лечению, а 3 различные дозировки Энзикаса – адекватному подбору доз у больных с различными степенями повышения АД. Данная комбинация должна занять определенное место в ряду современных комбинированных препаратов для лечения АГ.

Литература

1. Леонова МВ, Белоусов ДЮ, Штейнберг ЛЛ и др. Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека. 2009; 12: 98–103.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации 2008 г. (3-й пересмотр). Кардиоваскул. тер. и профилактика. (Прил. 2). 2008; 7 (6).
3. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
4. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report. Hypertension 2003; 42: 1206–52.
5. Чазова ИЕ, Патова ЛГ. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М: Медиа Медика, 2007.
6. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension/Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. JAMA 1970; 213: 1143–52.
7. Schotze J. Group for the East Germany Collaborative Trial. Short report: ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design. Hypertens 1993; 11: 217–21.
8. Reaven GM, Libell H, Landsberg I. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med 1996; 334: 374–81.
9. Dargie J, Cleland J, Findlay I et al. Combination of verapamil and beta-blockers in systemic hypertension. Am J Cardiol 1986; 57: 80–2.
10. Sassano P, Chatellier G, Billaud E et al. Comparison of increase in the enalapril dose and addition of hydrochlorothiazide as second step treatment of hypertensive patients non controlled by enalapril alone. J Cardiovasc Pharmacol 1989; 13: 314–9.
11. Dablot B, Andren I, Eggersten R et al. Potentiation of the antihypertensive effect of enalapril by randomized addition of different doses of hydrochlorothiazide. J Hypertens 1985; 3: 483–6.
12. Brown CL, Backhouse CI, Grippat JC, Santoni JP. The effect of perindopril and hydrochlorothiazide alone and in combination on blood pressure and on the renin-angiotensin system in hypertensive subjects. Eur J Clin Pharmacol 1990; 39: 327–32.
13. Чазова ИЕ, Патова ЛГ и др. КЛИП-АККОРД: полнодозовая фиксированная комбинация в лечении 6346 пациентов с артериальной гипертензией. Бол. сердца и сосудов. 2006; 3: 25–30.
14. Ames RP. Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors of coronary heart disease: possible alternative drug therapies. Am J Cardiol 1983; 51: 632–8.
15. Bauer JH, Brooks CS, Weidmann I et al. Effects of diuretic and propranolol on plasma lipoprotein lipids. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 35–43.
16. Johnson BF. The emerging problem of plasma lipid changes during antihypertensive therapy. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4: 213–21.
17. Andren I, Weiner I, Svensson A, Hanson I. Enalapril with either a «very low» or «low» dose of hydrochlorothiazide is equally effective in essential hypertension. A double-blinded trial in 100 hypertensive patients. J Hypertens 1983; 1: 384–6.
18. Antonios TF, Cappuccio FP, Markandu ND et al. A diuretic is more effective than a beta-blocker in hypertensive patients non controlled on amlodipine and lisinopril. Hypertension 1996; 27: 1325–8.
19. Chrysant SG. The Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group. Antihypertensive effectiveness of low-dose hydrochlorothiazide combination. A large multicenter study. Arch Intern Med 1994; 154: 737–43.
20. Клиническая фармакология. Под ред. акад. РАМН, проф. ВГ Кукеса. М: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
21. Леонова МВ, Белоусов ДЮ, Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое Российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. Качествен. клин. практика. 2002; 3: 47–53.
22. Elliott W, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201–7.
23. Беленков ЮН, Мареев ВЮ, от имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ. Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности Рациональной комбинированной Фармакотерапии (Эниграф). Первые результаты Российского многоцентрового исследования. Сердце. 2005; 2 (4): 3–7.
24. Беленков ОН и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации Эналаприли и Индапамида (Энзикас). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2. Сердце. 2005; 4 (5): 277–86.

Сравнительная эффективность лечения двумя разными препаратами лизиноприла в виде монотерапии и в комбинации с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертензией

А.А.Абдуллаев, З.Ю.Шахбиева, У.А.Исламова, Р.М.Гафурова
Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала, Россия

Резюме

Цель: сравнить эффективность, безопасность и фармакоэкономическую обоснованность лечения лицензионным и генерическим ИАПФ лизиноприлом (Ирумед «Белупо» и Диротон «Геден Рихтер») в виде монотерапии и в комбинации с гидрохлоротиазидом у больных артериальной гипертензией 1–2-й степени тяжести.

Материалы и методы: в рандомизированное открытое последовательное проспективное исследование включены 50 пациентов с АГ 1–2-й ст. (22 мужчины и 28 женщин) 35–75 лет, со средней длительностью АГ $7,1 \pm 3,3$ года. Выбыло из исследования 6 больных: 2 на фоне терапии Ирумедом и 4 на фоне терапии Диротоном. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с помощью приборов SL 90207 и 90202 (SpaceLabs Medical, США).

Результаты: лечение Ирумедом привело к достоверно большему снижению АД ($-27,8 \pm 8,6 / -15,1 \pm 6,9$ мм рт. ст.) по сравнению с Диротоном ($-21,1 \pm 6,9 / -9,0 \pm 5,9$ мм рт. ст.), $p < 0,01$. Целевого уровня АД на терапии Ирумедом достигли 82,6%/73,9% больных, а на терапии Диротоном 52,4%/38,1% больных ($p = 0,03 / 0,02$) по данным АД кл. и СМАД соответственно. Затраты при лечении Ирумедом в 3 раза меньше, чем при лечении Диротоном.

Заключение: лечение Ирумедом у больных АГ 1–2-й степени тяжести характеризуется лучшим антигипертензивным эффектом и больше фармакоэкономически обосновано, чем терапия Диротоном.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лизиноприл, Ирумед, Диротон.

The efficacy of treatment licence and generic lisinopril in monotherapy and combination with hydrochlorothiazide at patients with arterial hypertension

AAAbdullaev, Z.J.Shabbiyeva, UAIslamova, RM.Gafurova
Dagestan state medical academy, Makhabkaka, Russia

Aim: to compare efficacy and tolerance of treatment licence and generic ACE inhibitor lisinopril (Irumed, Belupo and Dirotion, Gedeon Richter) in monotherapy and combination with hydrochlorothiazide at patients with arterial hypertension (AH).

Materials and methods: randomized open prospective study was included 50 patients with AH (22 men and 28 women aged 35–75 years) of mean duration $7,1 \pm 3,3$ years. The 6 patients have left study (Irumed - 2 and Dirotion - 4). Blood pressure (BP) was monitored for 24 hours with the device SL 90207 and 90202 (SpaceLabs Medical, USA).

Results: Irumed the more significantly reduced clinical BP ($-27,8 \pm 8,6 / -15,1 \pm 6,9$ mm Hg) than Dirotion ($-21,1 \pm 6,9 / -9,0 \pm 5,9$ mm Hg), $p < 0,01$. The target clinical BP/ambulatory BP monitoring was reached in 82,6%/73,9% of Irumed patients and in 52,4%/38,1% of Dirotion patients. The Dirotion treatment in 3 times expense, than Irumed treatment.

Conclusion: the Irumed treatment characterized the best efficacy and less expense, than Dirotion therapy in patients with grade 1–2 arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, lisinopril, Irumed, Dirotion.

Сведения об авторах:

Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич – д-р мед. наук, зав. кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ГОУ ВПО Дагестанская государственная медицинская академия (aligadzbia@yandex.ru)

Шахбиева Зарема Юсуповна – аспирантка той же кафедры

Исламова Улмет Абдулхакимовна – канд. мед. наук, ассистент той же кафедры. 367030, РД, г. Махачкала, пр. И. Шамиля, д.41, кв. 94.

Гафурова Разият Магомедтагировна – канд. мед. наук, ассистент той же кафедры. 367010, РД, г. Махачкала, ул. Менделеева, д. 12.

Введение

Лечение пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и в настоящее время является актуальной задачей, так как вклад ее в сердечно-сосудистую (СС) смертность достигает 40%, а при адекватной эффективной и безопасной терапии она относится к модифицируемым факторам риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и других СС заболеваний [1]. Результаты многочисленных исследований доказали, что монотерапия является эффективной лишь у незначительной части (около 30%) больных АГ [2, 3]. Применение двух препаратов позволяет добиться целевого уровня артериального давления ($<140/90$ мм рт. ст.) у большинства больных (60–80%). Комбинированная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с тиазидным диуретиком гидрохлоротиазидом обладает выраженным антигипертензивным действием, рекомендуется для предотвращения поражения органов-мишеней, а также успешно используется для лечения уже развившихся ПОМ у пациентов с АГ [4–6]. Для этой комбинации доказан аддитивный антигипертензивный эффект

и способность лекарственных препаратов противостоять побочным эффектам друг друга. Не вызывает сомнений эффективность ИАПФ и гидрохлоротиазида (ГХТ) в снижении СС заболеваемости и смертности, что в конечном счете является главной целью лечения больных АГ.

После окончания срока патентной защиты лекарственное средство может производить и продавать любая фармацевтическая компания. В результате в аптеках может продаваться один и тот же препарат нескольких производителей. Причем эти препараты могут очень серьезно различаться по эффективности и безопасности. Все преимущественно препараты, доказанные в больших рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, относятся к оригинальным препаратам и лекарствам, произведенным по лицензии. Генерические препараты должны доказать сопоставимую эффективность в клиническом исследовании при прямом сравнении с оригинальными. В этом случае можно говорить, что генерический препарат будет также эффективен и безопасен, как и оригинальный, и на него можно распространять данные,

полученные на оригинальном лекарстве. К сожалению, лишь с незначительным количеством генерических лекарственных средств проводились подобные исследования.

В последние годы отмечается значительный интерес к экономической стороне фармакотерапии. К этому подталкивает ограниченность финансирования лечебных учреждений и в большинстве случаев материальных ресурсов у самого больного. Для разрешения данной проблемы в сложившейся ситуации требуется учитывать не только клиническую эффективность и безопасность того или иного препарата, но также и его экономический эффект на пациента и на здравоохранение. Рациональная фармакотерапия любого заболевания должна опираться на фармакоэкономику [7, 8].

Цель исследования – сравнить эффективность, безопасность и фармакоэкономическую обоснованность лечения лицензионным и генерическим ИАПФ лизиноприлом (Ирумед «Белупо» и Диротон «Гедеон Рихтер») в виде монотерапии и в комбинации с гидрохлоротиазидом у больных артериальной гипертонией 1–2-й степени тяжести.

Материалы и методы: в исследование включены 50 пациентов с АГ 1–2-й степени тяжести, из которых за время наблюдения выбыли 6 больных: 2 на фоне терапии Ирумедом и 4 на фоне терапии Диротоном. Полностью завершили исследование 44 пациента. Исходно группы не имели различий по возрасту, полу и другим характеристикам (табл. 1). В исследование включались пациенты в возрасте 18–75 лет с впервые выявленной АГ или не принимающие регулярно антигипертензивные препараты в течение последнего месяца. На момент включения среднее по группе систолическое АД (САД) клиническое (кл.) составило $158,5 \pm 7,5$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) кл. $97,5 \pm 5,0$ мм рт. ст., ЧСС $74,7 \pm 8,8$ уд/мин. Критериями исключения были: вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, стенокардия II–III ФК, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, функции печени и почек.

Дизайн исследования: исследование было рандомизированное открытое последовательное проспективное, и проведено в соответствии с правилами GCP (Good Clinical Practices) и Хельсинкской декларацией 2000 года. Длительность наблюдения составила 24–25 нед. Перед включением в исследование у всех больных собирали полный анамнез, проводили физикальное исследование, измеряли АД методом Короткова, после чего пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения, рандомизировались слепым методом в 2 равные группы, первая из которых начала лечение Ирумедом, а вторая Диротоном в дозе 10 мг/сут. Через 2 нед при недостижении целевого уровня АД ($<140/90$ мм рт. ст.) доза Ирумед или Диротона удваивалась (20 мг/сут). Если монотерапия лизиноприлом (Ирумед или Диротон) не позволяла достичь целевого уровня АД, то через 2 нед к лечению добавлялся диуретик гидрохлоротиазид (ГХТ) 12,5 мг/сут в виде свободной комбинации. Все больные, достигшие целевого уровня АД или адекватного антигипертензивного эффекта по АД клиническому (снижение систолического АД (САД) и/или диастолического АД (ДАД) менее чем на 10% от исходного) через 6 нед лечения продолжили участие в исследовании еще в течение 18 нед. При отсутствии адекватного антигипертензивного эффекта через 6 недель лечения пациент выводится из исследования, и ему давались рекомендации по дальнейшему лечению. На всех визитах контролировали АД кл., ЧСС, регистрировали жалобы пациентов, отмечали побочные эффекты и нежелательные явления, если таковые имелись. Биохимический анализ крови (К, Na, креатинин, глюкоза, АСТ, АЛТ), суточное мониторирование АД (СМАД) и электрокардиографию (ЭКГ) в 12 ответвлениях проводили исходно и через 24 нед лечения.

АД кл. определялось как среднее 3-х измерений АД ручным сфигмоманометром в положении сидя после 10–15 минут отдыха, а также стоя, через 1 минуту до приема препарата в день визита. За критерий эффективности антигипертензивной терапии по АД кл. принимали снижение ДАД кл. на 10% или на 10 мм рт. ст. и САД кл. на 15 мм рт. ст. от исходного уровня. Целевым уровнем АД кл. на фоне терапии считалось достижение АД $<140/90$ мм рт. ст. [6, 7]. СМАД проводили приборами SpaceLabs 90207 и 90202 (США). Интервал между измерениями был 20 мин в дневные и 30 мин в ночные часы. Оценивались среднесуточный, дневной и ночной уровень АД и выраженность суточного ритма АД по степени его ночного снижения.

Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0 (Statsoft, США), предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm \text{std}$. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовали парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Межгрупповые сравнения проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Фармакоэкономический анализ проводили методом затраты–эффективность, учитывая только стоимость лекарственной терапии. Для этого использовали средние розничные цены в аптеках г. Москвы, опубликованные на сайте www.medlux.ru на 20.07.2010 г. С учетом различных схем лечения, за единицу лекарственного препарата при проведении фармакоэкономических расчетов была принята одна таблетка (Ирумед, Диротон, ГХТ), расчет стоимости которой проводили по формуле: $C = \text{Суп}/n$, C – стоимость одной таблетки, Суп – стоимость упаковки препарата (руб.), n – количество таблеток в упаковке (штук). Стоимость лабораторных и инструментальных исследований не учитывалась вследствие идентичности для всех пациентов. Также проводился расчет «упущенной возможности» при лечении более затратным ЛС (Q) по формуле: $(\text{Chigh} - \text{Clow})/\text{Clow} \cdot 100\%$, где: $\text{Chigh} - \text{Clow}$ – экономия денежных средств при применении менее затратного препарата (руб.), Chigh – затраты на лечение более затратным препаратом (руб.), Clow – затраты на лечение менее затратным препаратом (руб.). Соотношение затраты–эффективность рассчитывали по формуле: $\text{CER} = \text{DC}/\text{EF}$, где CER – соотношение затраты–эффективности* (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, на один случай целевого АД); DC – прямые медицинские затраты; EF – эффективность лечения (% больных, достигших целевого уровня АД). Данный анализ позволил определить, насколько затраты на тот или иной препарат соответствовали его эффективности.

Результаты и обсуждение

Оба исследуемых препарата оказывали хороший антигипертензивный эффект, усиливающийся при переводе пациентов на комбинированную терапию. Ирумед достоверно лучше снижал АД как по АД кл., так и по данным СМАД. Через 2 недели приема лизиноприла в дозе 10 мг/сут в группе Ирумед АД снизилось с $158,4 \pm 7,4/98,2 \pm 4,4$ до $146,1 \pm 9,1/93,1 \pm 6,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), целевого уровня АД достигли 22% пациентов. В это же время в группе Диротона АД снизилось с $158,6 \pm 7,7/96,9 \pm 5,7$ до $151,5 \pm 8,7/92,4 \pm 6,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Снижение АД на фоне терапии Диротоном было достоверно меньше, чем при лечении Ирумедом (табл. 2), и целевого уровня АД достигли только 10% пациентов.

Через 2 нед после удвоения дозы лизиноприла АД составило $138,2 \pm 8,1/88,2 \pm 6,5$ ($p < 0,01$) и $143,9 \pm 8,3/90,5 \pm 6,8$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) в группах Ирумед и Диротона соответственно. На этом визите перевод на комбинированную терапию требовался достоверно реже ($p = 0,02$) у пациентов группы Ирумед (65%) по сравнению с пациентами

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая и лабораторная характеристика групп

Показатель	Ирумед, n=23	Диротон, n=21
Возраст, годы (M±sd)	52,8±9,9	52,3±7,8
Мужчины/женщины, %	43,5/56,5	42,9/57,1
ИМТ, кг/м ² (M±sd)	27,2±2,6	27,4±2,2
Предшествующая антигипертензивная терапия, %	65,2	66,7
АД кл., мм рт. ст. (M±sd)	158,4±7,4/98,2±4,4	158,6±7,7/96,9±5,7
ЧСС, уд/мин (M±sd)	73,5±7,9	76,0±9,7
Длительность АГ, годы (M±sd)	7,3±3,3	7,0±3,5
Степень АГ 1/2, %	30,4/69,6	33,3/66,7
Креатинин, мкмоль/л (M±sd)	96,1±11,3	95,8±14,5
Глюкоза, ммоль/л (M±sd)	5,8±0,8	5,6±0,9
АСТ, ЕД/л	17,3±3,7	17,0±6,7
АЛТ, ЕД/л	16,0±3,2	16,4±5,9
Калий, ммоль/л (M±sd)	4,5±0,5	4,5±0,3
Натрий, ммоль/л (M±sd)	143,1±3,1	142,1±2,8

По всем указанным показателям группы не отличались друг от друга.

Таблица 2. Динамика АД кл. на фоне лечения Ирумедом и Диротоном.

Показатель	Ирумед	Диротон	p Ирумед-Диротон
Визит 1–2	-12,3±6,0/-5,1±1,3	-7,1±3,6/-4,5±1,9	<0,0001
Визит 2–3	-7,9±4,3/-4,9±2,3	-7,6±4,8/-1,9±2,7	0,01/0,04
Визит 3–4	-6,5±5,8/-4,3±5,4	-5,8±5,7-2,4/±3,8	нд
Визит 3–4	-1,1±4,1/-0,8±1,4	-0,6±1,9/-0,2±0,9	нд
Визит 1–5	-27,8±8,6/-15,1±6,9	-21,1±6,9/-9,0±5,9	<0,01

Таблица 3. Динамика показателей СМАД на фоне лечения Ирумедом и Диротоном.

Показатель	Ирумед	Диротон	p Ирумед-Диротон
САД (24), мм рт. ст.	-23,5±9,9	-15,7±9,8	0,01
ДАД (24), мм рт. ст.	-15,6±6,8	-9,7±7,8	0,01
ЧСС (24), уд/мин	-1,1±10,8	-0,8±8,8	нд
САД (день), мм рт. ст.	-23,5±11,1	-15,2±9,5	0,003
ДАД (день), мм рт. ст.	-15,3±7,7	-9,7±7,4	0,01
ЧСС (день), уд/мин	1,0±10,0	-1,2±11,0	нд
САД (ночь), мм рт. ст.	-23,8±11,7	-15,9±10,8	0,04
ДАД (ночь), мм рт. ст.	-16,1±9,6	-10,1±10,0	0,03
ЧСС (ночь), уд/мин	-1,9±9,2	-0,5±6,5	нд
СНС, %	1,9±7,8	1,6±6,8	нд

Таблица 4. Лечение пациентов при завершении исследования и его стоимость

Препарат		Группа терапии		
		Лизиноприл 10 мг	Лизиноприл 20 мг	ГХТ 25 мг
Ирумед	Стоимость 1 таблетки	5,52	8,36	8,4
	Кол-во пациентов	4	4	15
Стоимость 24 нед лечения Ирумедом ± ГХТ (n=23)				34 049,12
Диротон	Стоимость 1 таблетки	6,98	11,44	8,4
	Кол-во пациентов	2	2	17
Стоимость 24 нед лечения Диротоном ± ГХТ (n=21)				63 096,88

группы Диротона (81%) за счет большего антигипертензивного эффекта первого. В итоге через 6 недель лечения АД кл. в группе Ирумед было достоверно ($p<0,05$) ниже ($131,7±6,7/83,9±5,7$ мм рт. ст.), чем в группе Диротона ($138,1±9,1/88,1±7,3$ мм рт. ст.). На момент окончания исследования АД кл. у пациентов, лечившихся Ирумедом, составило $130,6±9,3/83,1±6,8$ и $137,5±9,0/87,9±7,3$ мм рт. ст. у пациентов группы Диротона ($p<0,05$).

Таким образом, за 24 нед на фоне моно- и комбинированной терапии Ирумед продемонстрировал достоверно большее снижение АД, чем Диротон (табл. 2), в результате чего целевого уровня АД достигли 82,6% пациентов, лечившихся препаратом Ирумед и 52,4% пациентов, лечившихся Диротоном ($p=0,03$). ЧСС в обеих группах за все время наблюдения достоверно не изменялась. Подобные результаты при лечении пациентов другими ИАПФ в виде монотерапии и в комбинации с ГХТ получили и другие исследователи [11–13].

При сравнении показателей СМАД в начале и в конце исследования (табл. 3) выявлено, что лечение Ирумедом привело к статистически значимому снижению среднесуточного САД и ДАД ($152,5±8,0$ и $96,0±6,7$ мм рт. ст. исходно против $129,0±10,6$ и $80,4±8,0$ мм рт. ст. после лечения; $p<0,001$). Аналогичные изменения произошли и при лечении Диротоном – $152,8±7,7$ и $95,5±10,2$ мм рт. ст. исходно, против $137,1±12,0$ и $85,8±11,8$ мм рт. ст. после лечения ($p<0,001$). Однако межгрупповое сравнение продемонстрировало достоверно более выраженное снижение среднесуточного как САД, так и ДАД в группе Ирумед ($p=0,01$). Среднедневное и среднечасовое САД и ДАД при лечении обоими препаратами также достоверно более эффективно снижались на фоне лечения Ирумедом ($p<0,05$). В результате целевого уровня АД по данным СМАД достигли 73,9% пациентов, принимавших Ирумед, и только 38,1% пациентов, принимавших Диротон ($p=0,02$). Степень ночной

го снижения АД за время лечения достоверно не изменилась в обеих группах.

Переносимость лечения препаратами Ирумед и Диротон у всех пациентов была хорошей, различий по ней в группах выявлено не было. Биохимические показатели крови (калий, натрий, глюкоза, АЛТ, АСТ) на фоне лечения обоими препаратами статистически значимо не изменялись. Однако выявлено уменьшение содержания креатинина в плазме крови на $-14,9 \pm 13,7$ мкмоль/л ($p < 0,001$) при лечении Ирумедом и на $-7,1 \pm 10,0$ мкмоль/л ($p < 0,01$) при лечении Диротоном. Это, видимо, является проявлением улучшения кровообращения в клубочках почек и нефропротективного эффекта ИАПФ [14–16].

Средняя стоимость моно- и комбинированной терапии у одного пациента в группе Диротона оказалась 3004,61 руб., а в группе Ирумед 1480,39 руб. (табл. 4). Экономическая выгода лечения одного пациента с АГ Ирумедом составила $3004,61 - 1480,39 = 1524,22$ руб. Это объясняется как большей антигипертензивной эффективностью Ирумед, так и его меньшей стоимостью. Расчет «упущенных возможностей»: $1524,22 / 1480,39 \times 100 = 102\%$. Таким образом, если бы все пациенты группы Диротона принимали Ирумед, то стоимость их лечения была бы в 2 раза ниже, или на эти же средства можно было бы лечить в 2 раза больше пациентов. Нами был рассчитан коэффициент затраты–эффективность, показывающий какие затраты (С) необходимы для достижения единицы эффективности (Е), в данном случае достижения целевого уровня АД на фоне лечения разными препаратами лизиноприла. В группе Ирумед этот коэффициент составил $34\,049,12 \text{ руб.} / 82,6\% = 412$, а в группе Диротона $63\,096,88 \text{ руб.} / 52,4\% = 1204,13$. Таким образом, затраты на лечения Ирумедом в 3 раза меньше, чем на лечение Диротоном.

В настоящее время фиксированные комбинации предпочтительны к назначению у пациентов с АГ высокого и очень высокого СС-риска. К преимуществам фиксированных комбинаций антигипертензивных средств над произвольными относятся: простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов лечению (чем меньше количество таблеток, тем лучше приверженность); потенцирование антигипертензивного эффекта вследствие разнонаправленности воздействия на патогенез АГ препаратов, составляющих комбинацию; уменьшение частоты побочных эффектов за счет их взаимной нейтрализации и низких доз каждого препарата в составе таблетки; снижение стоимости лечения (фиксированные комбинации всегда дешевле, чем их составляющие в тех же дозах по отдельности) [17, 18]. Это немаловажно для пациентов, врачей, органов здравоохранения и для государства. Широкую популярность среди пациентов, страдающих АГ, и практических врачей в последние годы завоевала фиксированная комбинация лизиноприла Ирумед (20 мг) с гидрохлоротиазидом (12,5 и 25 мг) [19].

Заключение

Лечение Ирумедом в виде моно- и комбинированной терапии достоверно эффективнее снижает клиническое артериальное давление, чем лечение Диротоном в виде моно- и комбинированной терапии ($p < 0,01$).

Лечение, основанное на Ирумеде, позволяет достоверно чаще достигать целевого уровня АД клинического и по результатам СМАД (82,6%/73,9% пациентов) по сравнению с Диротоном (52,4%/38,1% пациентов), $p = 0,03/0,02$.

Лечение обоими препаратами в виде монотерапии и комбинации с гидрохлоротиазидом не влияло на ЧСС, электролитный обмен и характеризовалось хорошей переносимостью.

Доказано фармакоэкономическое преимущество лечения Ирумедом, так как затраты при его использовании оказались в 3 раза меньше, чем при лечении Диротоном.

ИРУМЕД®

Лизиноприл

5 мг, 10 мг, 20 мг



ПОЛНОСТЬЮ СООТВЕТСТВУЕТ
РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ЛЕЧЕНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ



ПРЕПАРАТ ВЫБОРА
ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕМ
САХАРНОМ ДИАБЕТЕ I и II ТИПОВ

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
У ПАЦИЕНТОВ
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ:

- сохраняет функцию печени
- не метаболизируется и не выводится через печень

 **BELUPO**
www.IRUMED.ru

БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.
Республика Хорватия
Представительство в России:
119330, Москва, Ломоносовский пр. д 38, 71-72
Тел.: 933-72-13/14
Факс: 933-72-15
belupo@belupo-dd.ru / www.belupo-dd.ru

Регистрационное удостоверение
ЛСР-005760/08 от 22.07.2008 г.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. *СН* 2002; 3: 7–11.
2. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2004; 4: 4–11.
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Комбинированная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и диуретиком. *Систем. гипертен.* 2006; 8 (2).
4. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Гипертоническая болезнь: от АЛ. Мясникова до наших дней. *Кардиол. вестн.* 2010; 5 (1): 5–10.
5. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Рациональные комбинации в лечении артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2010; 6 (2): 192–6.
6. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al. Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25 (16): 1454–70.
7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КИП-АККОРД). *Систем. гипертен.* 2007; 1: 18–26.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (3-й пересмотр). *Кардиоваск. тер. и проф.* 2008; 7 (6; Прил. 2): 1–32.
9. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ВНОК, секция Рациональной фармакотерапии. М., 2009; 56.
10. Язудина Р.И. Фармакоэкономический анализ лечения артериальной гипертензии препаратами Бисопролола на стационарном и амбулаторном этапах. *Фармакоэкономика.* 2009; 1: 25–31.
11. Галлявич А.С. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии. *Систем. гипертен.* 2006; 8(2).
12. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond G et al. Different effects of antihypertensive regimens based on Fosinopril or Hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by Pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35: 2807–12.
13. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–92.
14. Dagenais GR, Pogue J, Fox K et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368 (9535): 581–8.
15. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2007; 5: 79–82.
16. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Ирузид и Ирузед. Нефропротекция в лечении больных артериальной гипертензией. *Cons. Med.* 2005; 7: 1.
17. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика, 2007.
18. Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Современная стратегия улучшения приверженности лечению больных артериальной гипертензией: фиксированные комбинации лекарственных средств. *Cons. Med.* 2010; 12 (1): 23–9.
19. Небиридзе Д.В., Патова Ф.А., Иваншина Н.С. и др. Проблема эффективности лечения артериальной гипертензии у курящих пациентов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007; 1: 90–2.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: значимы ли имеющиеся различия для клиники?

А.А. Кириченко
Кафедра терапии РМАПО, Москва

Резюме

Крупные клинические испытания продемонстрировали, что ИАПФ обладают важными кардиопротективными свойствами. Результаты исследований демонстрируют эффективность терапии ИАПФ при АГ, ХСН, ИБС. Исследования SMILE показали кратко- и долгосрочные положительные результаты раннего начала (<24 ч) терапии зозеноприлом у больных с ОИМ. Эти результаты были подтверждены в подгруппах больных высокого риска, в том числе у лиц с гипертензией и сахарным диабетом, что позволяет рекомендовать зозеноприл для широкого клинического применения у лиц с АГ и ИБС, в том числе после перенесенного острого инфаркта миокарда. Зозеноприл имеет лучший профиль безопасности, чем ряд других препаратов. Так в исследовании ZAAMIS оценка антиишемических эффектов зозеноприла производится путем прямого сравнения двух ИАПФ с различными фармакологическими профилями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, факторы риска, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, зозеноприл

Angiotensin-converting enzyme inhibitors: are the existing differences clinically relevant?

AAKirichenko
Department of Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Summary

Large clinical trials have demonstrated that angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) have important cardioprotective properties. These show the efficiency of therapy with ACEIs in essential hypertension (EH), chronic heart failure, and coronary heart disease (CHD). The SMILE studies have indicated the short- and long-term positive results of the early administration (<24 hours) of zofenopril in patients with acute myocardial infarction (AMI). These results have been confirmed in the subgroups of high-risk patients, including those with hypertension and diabetes mellitus, which enables zofenopril to be recommended for wide clinical use in patients with EH and CHD, including in those with prior AMI. Zofenopril has a better safety profile than a number of other agents. Thus, the ZAAMIS study has evaluated the anti-ischemic effects of zofenopril, by directly comparing two ACEIs with different pharmacological profiles.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, acute myocardial infarction, risk factors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, zofenopril.

Сведения об авторе:

Кириченко Андрей Аполлонович - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии РМАПО

Крупномасштабные исследования эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показали их высокую эффективность при лечении гипертонической болезни (ГБ), хронической

сердечной недостаточности (ХСН). Общепринято, что механизм действия ИАПФ одинаков и их действие может рассматриваться в целом как класс-эффект. Из большого арсенала препаратов ИАПФ каждый может быть с одинаковым успехом назначен больным с сердечно-сосудистой

патологией. В то же время ИАПФ по химической структуре довольно не однородны, что обуславливает важные различия в индивидуальных фармакокинетических свойствах отдельных препаратов: концентрация ИАПФ в тканях, время наступления и спектр клинических эффектов, про-

должительность их действия, пути выведения и др. Поэтому целесообразно проводить всестороннее изучение клинической эффективности каждого препарата и сравнительную их оценку.

Одним из недавно появившихся на фармацевтическом рынке ИАПФ является зофеноприл (Зокардис[®], «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия). Его отличиями являются высокая липофильность, обуславливающая высокое сродство к тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, выраженная кардиоселективность, а также прямое антиоксидантное действие [1]. Эти качества зофеноприла могут объяснять ряд положительных эффектов, продемонстрированных в клинических испытаниях и имеющих важное значение в клинической практике.

Прежде всего зофеноприл – эффективный ИАПФ с выраженным антигипертензивным действием.

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

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

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

При сопоставлении с лозартаном отмечено, что немедленное или ран-

нее снижение ДАД, а также снижение ДАД после 1-го месяца терапии были значительно больше в группе зофеноприла ($p = 0,01$ и $p = 0,003$, соответственно). После 3 мес терапии снижение АД было одинаковым в обеих группах. Однако большее число пациентов в группе лозартана получали наибольшую дозу (42,1%) в сравнении с зофеноприлом (33,1%). Частота и выраженность побочных эффектов были одинаковыми в обеих группах [4].

Сопоставление с антагонистом кальция амлодипином показало после 4 нед терапии значительное схожее снижение ДАД на -10,0 и -9,9 мм рт. ст. и САД на -13,0 и -13,2 мм рт. ст. в группах зофеноприла и амлодипина соответственно. После 12 нед терапии отмечено дальнейшее снижение АД соответственно терапии. Так, максимальные дозы зофеноприла

снизили САД/ДАД на 15,7/12,0 мм рт. ст., максимальные дозы амлодипина – на 17,1/12,2 мм рт. ст. (различия статистически недостоверно). В конце исследования процент пациентов с ДАД <90 мм рт. ст. в группе амлодипина составил 61,4%, в группе зофеноприла – 62,2% и/или снизивших по крайней мере на 10 мм рт. ст. был равен 76,4% в группе амлодипина и 70,1% в группе зофеноприла (оба различия недостоверны) [5].

У пожилых пациентов (возраст 65 лет и более) оценку эффективности и безопасности зофеноприла (30–60 мг) провели в сравнении с лизинаприлом (10–20 мг). Начинали терапию с минимальной дозы, через 4 нед ее удваивали у пациентов с ДАД 90 мм рт. ст. и более. Доля пациентов с нормализованным ДАД (<90 мм рт. ст.) и ответивших на лечение (снижение в положении сидя ДАД 10 мм рт.

зофеноприл
Зокардис[®]

- Эффективный контроль АД при мягкой и умеренной гипертензии¹
- Выраженное ингибирование АПФ в сердце и сосудах в течение 24 часов²
- Противоишемическое действие³
- Антиоксидантные свойства⁴
- Антиатеросклеротическое действие⁵

Зокардис[®] 7,5
28 таблеток, покрытых оболочкой по 28 шт. в блистере

Зокардис[®] 30
28 таблеток, покрытых оболочкой по 28 шт. в блистере

SH

Рег. №: ЛС-000738, ЛС-000777

Новая веха в кардиопротекции

Зокардис[®] – ингибитор АПФ с выраженным кардиопротективным действием для эффективного лечения АГ и предотвращения ее осложнений

¹Subissi A, et al., Cardiovasc Drug Rev 1998; 17 (2): 115–133 ²Malacco E., Giusti A., Hypertension 1998; 16 (Suppl 2), 19 ³Borghini C, et al., Am Heart J 2007; 153 (3): 445. e7–14 ⁴Napolli C, et al., Am Heart J 2004; 148 (1): e5 ⁵Napolli C, et al., Am Heart J 2006; 156 (6): 1154. e1–6

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

115162, Москва, ул. Шаболовка, дом 31, строение Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ст. и более) существенно не различалось в обеих группах (нормализация: зофеноприл – 81,3%, лизиноприл – 76,7%; снижение: зофеноприл – 74,7%, лизиноприл – 77,8%). ДАД в конце исследования существенно не различалось в группах (зофеноприл – 82,2±6,6 мм рт. ст., лизиноприл – 82,0±7,8 мм рт. ст.). Побочные эффекты отмечены у 8% пациентов в группе зофеноприла и у 9% в группе лизиноприла [6].

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

Что дает высокая липофильность? Высокая липофильность обеспечивает накопление препарата в миокарде, выраженное и продолжительное ингибирование АПФ в сердце, а значит, регресс гипертрофии миокарда левого желудочка. Обобщенные результаты исследований подтверждают возможность ИАПФ с высоким тканевым сродством ингибировать синтез ангиотензина II (АТ II) *de novo*. Гипертрофия миокарда также уменьшается при хроническом применении зофеноприла и независимо от его антигипертензивного эффекта. Таким образом, ИАПФ с сульфгидрильными группами могут иметь преимущества в улучшении сосудистой функции и уменьшении повреждения миокарда в сравнении с ИАПФ, не содержащими сульфгидрильных групп [7].

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

В эксперименте проведено сравнение двух структурно различных ИАПФ, таких как зофеноприл (с сульфгидрильной группой), лизиноприл (с карбоксильной группой) и антагониста рецепторов к АТ II лозартана на предотвращение гипер-

трофии миокарда и отложение (распределение, распространение) коллагена у крыс со спонтанной гипертензией.

У всех получавших лечение снизилось АД и кардиальный индекс (отношение массы желудочков к массе тела). Обе переменные имели значительную корреляцию. Общее содержание коллагена желудочков сопоставимо уменьшилось во всех группах, получавших лечение. В отличие от препаратов сравнения зофеноприл значительно увеличил экспрессию коллагена III типа и нормализацию отношения коллагена I/III типа. Это позволяет предположить, что влияние этих лекарств на различные типы коллагена не зависит от образования АТ II. Выявление подобной динамики соотношения коллагена при терапии каптоприлом указывает, что антиоксидантная сульфгидрильная группа этих ИАПФ может играть роль в распределении коллагена в процессе гипертрофии миокарда [9].

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

В эксперименте было показано, что при назначении зофеноприла в дозах 0,05 и 1 мг/кг в сутки происходит существенное снижение атеросклеротического повреждения аорты (соответственно на 78 и 89%), отсутствующее на фоне применения эналаприла ($p < 0,0001$) [3].

Проведено сравнение влияния зофеноприла, рамиприла – ИАПФ, содержащего карбоксильную группу, и β -адреноблокатора атенолола на циркуляцию адгезивных молекул, некоторые параметры окислительного стресса и эндотелийзависимую вазодилатацию у пациентов с ГБ 2-й степени. У всех пациентов достигнуто сопоставимое снижение как САД, так и ДАД. Уровни же гидропероксидов ($p < 0,01$), 8-изопростана ($p < 0,05$), циркулирующих окисленных липопротеидов низкой плотности ($p < 0,05$) и адгезивных молекул ($p < 0,05$) значительно снизились только у пациентов, получавших зофеноприл. Значительное ($p < 0,001$) увеличение эндотелийзависимой вазодилатации отмечено также в группе получавших зофеноприл [10].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что зофеноприл проявляет антиоксидантные свойства в тканевых концентрациях, достигаемых в клинике. В эндотелиальных клетках

зофеноприл повышает продукцию оксида азота, ослабляет развитие атеросклеротических изменений. ИАПФ с сульфгидрильными группами могут иметь преимущества в улучшении сосудистой функции и уменьшении повреждения миокарда в сравнении с ИАПФ, не содержащими сульфгидрильных групп [7].

В 2001 г. было начато небольшое проспективное рандомизированное исследование 48 пациентов с впервые диагностированной АГ 2-й степени без дополнительных факторов риска атеросклероза (гиперлипидемия, курение, семейная отягощенность по заболеваниям, обусловленным атеросклерозом или сахарным диабетом). Оценивали влияние SH-содержащего зофеноприла в сравнении с ИАПФ эналаприлом, содержащим карбоксильную группу, на соотношение толщины интимы-медии (ТИМ), внутренний диаметр сонных артерий и показатели системного окислительного стресса. Пациенты были рандомизированы на терапию эналаприлом (20 мг/сут, $n=24$) или зофеноприлом (30 мг/сут, $n=24$); продолжительность исследования составила 5 лет. Исходное соотношение ТИМ правой и левой общих сонных артерий было одинаковым в обеих группах ($p=NS$). Спустя 5 лет соотношение ТИМ значительно уменьшилось в группе зофеноприла, но не в группе эналаприла ($p < 0,05$). Это сочеталось с благоприятным изменением показателей окислительного стресса в группе зофеноприла [11].

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

Терапия зофеноприлом началась в течение первых 24 ч от возникновения симптомов у пациентов с передним ОИМ, не получавших тромболитической терапии. Доза зофеноприла титровалась с 7,5 мг дважды в день до целевой дозы 30 мг 2 раза в день. Дозу препарата прогрессивно увеличивали каждые 2 дня, при условии если САД, измеренное через 12 ч после приема последней дозы, было более 100 мм рт. ст. В случае развития симптомов гипоперфузии или значительной гипотензии (САД < 80 мм рт. ст.) дозу зофеноприла прогрессивно снижали до последней переносимой или препарат отменяли, если развивалась рефрактерная гипотензия. Лечение зофеноприлом или плацебо

продолжалось 6 нед. Эпизоды артериальной гипотонии (САД <100 мм рт. ст.) чаще отмечались у больных ОИМ, принимавших зофеноприл (17,1%), чем в группе плацебо (8,9%; $p < 0,001$). Однако только в нескольких случаях это явилось причиной отмены препарата (3,9% в группе зофеноприла и 2,7% в группе плацебо, $p = \text{NS}$) [12, 13].

Смертность в первые 2 дня после рандомизации оказалась значительно ниже в группе зофеноприла – 1,2% (в группе плацебо – 2,7%; $p = 0,03$). Общая смертность через 12 мес, составившая в группе плацебо 14,2%, в группе зофеноприла составила 10,0% ($p = 0,011$). Особенно значительной оказалась разница в смертности при застойной сердечной недостаточности (ЗСН) и внезапной смерти в группе зофеноприла – 28,5 и 12,9%, тогда как в группе плацебо составила 35,1 и 22,5% соответственно.

После 6 нед терапии частота комбинированной точки (смерть + тяжелая сердечная недостаточность – СН) составила 10,6% в группе плацебо и 7,1% в группе зофеноприла (снижение относительного риска на 32,7%). Разница в смертности между двумя группами делала меньший вклад в общий результат, чем различие в частоте тяжелой СН [1].

Частота стенокардии и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) была подобна в обеих группах, но частота СН, классифицируемой как II–IV класс по NYHA, в группе зофеноприла была ниже на 29,6%.

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

Другой возможный механизм включает антиишемический эффект препарата, относящийся к его протективному действию на коронарный эндотелий, что улучшило сосудистую перфузию. Подобное действие ИАПФ на смертность, хотя и менее выраженное, было отмечено в исследовании GISSI-3, где снижение смертности на лизиноприле через 6 нед (конец лечения) сопровождалось снижением смертности + левожелудочковой недостаточности через 6 мес. Более того, по результатам исследования AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) было доложено, что положительный клинический эффект рамиприла у пациентов с ОИМ и ЗСН продолжался дольше периода активного лечения [13].

Значительное положительное влияние раннего применения зофеноприла и у пациентов без крупноочагового повреждения миокарда демонстрируют результаты анализа исследования SMILE у 526 (33,8%) из 1556 пациентов с ИМ передней стенки без подъема сегмента *ST* (253 получали зофеноприл, 273 – плацебо). После 6 нед лечения у получавших зофеноприл значительно ниже оказалась частота смерти или тяжелой ЗСН (снижение риска на 65%; $p = 0,003$) [14].

Кардиопротективная роль зофеноприла поддерживается результатами рандомизированного двойного слепого исследования SMILE-ISCHEMIA, в котором 349 пациентов, перенесших ИМ с сохраненной функцией левого желудочка – ЛЖ (фракция выброса ЛЖ >40%), в течение 6 мес получали зофеноприл 30–60 мг ($n = 177$) или плацебо ($n = 172$). При отсутствии различий между группами в контроле АД, сократительной функции ЛЖ и проводимой терапии значительные отклонения сегмента *ST* на амбулаторной электрокардиограмме (ЭКГ), изменения на ЭКГ или возникновение стенокардии в ходе стандартного нагрузочного теста, рецидив ИМ имели место у 20,3% пациентов в группе зофеноприла и у 35,9% пациентов, получавших плацебо ($p = 0,001$). Депрессия сегмента *ST* на амбулаторной ЭКГ зарегистрирована у 22,7% пациентов, получавших плацебо, и у 10,7% получавших терапию ИАПФ ($p = 0,027$). Депрессия сегмента *ST* во время нагрузочного теста возникла соответственно у 14,2 и 26,7% пациентов, получавших зофеноприл и плацебо ($p = 0,024$), с более низкой пропорцией пациентов с ангинозными болями в группе зофеноприла (4,7% против 14,3%; $p = 0,017$), значительной депрессией сегмента *ST* (14,2% против 26,7%; $p = 0,024$) и серьезными желудочковыми аритмиями (3,8% против 10,5%; $p = 0,048$) [15, 16].

Анализ в подгруппах выявил, что благоприятное действие зофеноприла было более наглядным у пациентов с предшествующим ИМ или стенокардией, сахарным диабетом, АГ [13, 17–19]. Зофеноприл оказался эффективным у больных с ОИМ старше 65 и 70 лет.

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

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

Различия в частоте случаев артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, составили в группе зофеноприла 3,2 и 4,4% через 2 и 5 сут соответственно, а в группе лизиноприла – 5,8 и 7,7% ($p = 0,05$). Через 6 нед терапии частота артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, равнялась 9,8% в группе лизиноприла против 6,7% у больных, получавших зофеноприл ($p = 0,048$). Смертность в течение 6 нед терапии составила 3,2% в группе зофеноприла и 4,0% в группе лизиноприла ($p = 0,38$). Не выявлено существенных различий и в частоте других сердечно-сосудистых осложнений.

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

Таким образом, за последние 30 лет крупные клинические испытания ИАПФ продемонстрировали, что ИАПФ обладают важными кардиопротективными свойствами. Результаты исследований демонстрируют эффективность терапии ИАПФ при АГ, ХСН, ИБС. Исследования SMILE показали кратко- и долгосрочные положительные результаты раннего начала (<24 ч) терапии зофеноприлом у больных с ОИМ. Эти результаты были подтверждены в подгруппах больных высокого риска, в том числе у лиц с АГ и сахарным диабетом, что позволяет рекомендовать зофеноприл (Зокардис®, «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия) для широкого клинического применения у лиц с АГ и ишемической болезнью сердца, в том числе после перенесенного ОИМ. Зофеноприл имеет лучший профиль безопасности, чем ряд других препаратов. Так, в исследовании ZAAMIS оценка антиишемических эффектов зофеноприла производится путем прямого сравнения двух ИАПФ с различными фармакологическими профилями. Возможно, его результаты подтвердят клиническую гипотезу, что различная тканевая доступность

у отдельных ИАПФ может объяснять различную выраженность благоприятного эффекта терапии.

Результаты приведенных исследований, раскрывая особенности действия препаратов данного класса, расширяют возможности практикующих врачей в лечении больных АГ с метаболическими расстройствами, сопутствующей стенокардией, перенесших ОИМ.

Литература

1. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5 (9): 1965–77.
2. Mallion JM. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 13–8.
3. de Nigris F, Armiento F, Somma P et al. Chronic treatment with sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce susceptibility of plasma LDL to in vitro oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and angiogenesis in apolipoprotein E knockout mice. *Intern J Cardiol* 2001; 81: 107–15.
4. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 7–12.
5. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 19–24.

6. Malacco E, Piazza S, Omboni S; on behalf of the Zofenopril Study Group. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. *Clin Drug Invest* 2005; 25 (3): 175–82.
7. Evangelista S, Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril. *J Int Med Res* 2005; 33 (1): 42–54.
8. Weber KT, Sun Y, Dballa AK, RV. G. Extracellular matrix and fibrosis in cardiac hypertrophy. In Sheridan DJ (ed) *Left Ventricular Hypertrophy*, Edition 1. London, UK: Churchill Ltd., 1998; c. 37–44.
9. Gagnon C, Legault F, Gervais P et al. Diverse effects of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on prevention of cardiac hypertrophy and collagen distribution in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol* 2004; 97 (3): 373–81.
10. Pasini AF, Garbin U, Nava MC et al. Effect of sulphydryl and non-sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20 (4): 443–50.
11. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ et al. Long-term treatment with sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. *Am Heart J* 2008; 156 (6): 1154.e1–8.
12. Borghi C, Ambrosioni E, Magnani B. Effects of the early administration of zofenopril on onset and progression of congestive heart failure in patients with anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 317–22.
13. Borghi C, Ambrosioni E. Zofenopril: A Review of the Evidence of its Benefits in

Hypertension and Acute Myocardial Infarction. *Clin Drug Invest* 2000; 20 (5): 371–584.

14. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation Study. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 152 (3): 470–7.
15. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J* 2007; 153 (3): 445.e7–14.
16. Buikema H. Use of the ACE inhibitor zofenopril in the treatment of ischemic heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4 (5): 631–47.
17. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD et al. Effects of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor During the Acute Phase of Myocardial Infarction in Patients With Arterial Hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 665–72.
18. Borghi C, Cicero AF, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (3): 665–71.
19. Borghi C, Cicero AF, Bacchelli S et al. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study. Serum cholesterol levels on admission and survival in patients with acute myocardial infarction treated with zofenopril: a post hoc analysis of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation trial. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23 (5): 641–8.

Влияние СРАР-терапии на «сосудистые» факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с тяжелым синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией

З.Н.Сукмарова, А.Ю.Литвин, А.Н.Рогоза, И.Е.Чазова
ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития, Москва

Резюме

Цель. Исследовать факторы, характеризующие жесткость сосудистой стенки, у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и артериальной гипертензией (АГ), а также их динамику на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) и СРАР-терапии.

Методы. Пациентам назначали комбинацию валсартана 160 мг и аmlодипина 5–10 мг с добавлением гидрохлоротиазида 25 мг при недостижении целевого артериального давления (АД). В дальнейшем рандомизированно проводили СРАР-терапию в лечебном или плацебо-режиме. Через 3 нед режим СРАР меняли. До и после подбора АГТ, а также в конце каждой ступени СРАР проводили клиническое обследование, суточное мониторирование АД и аппланационную тонометрию. Включены 44 пациента в возрасте 55,5±9,6 года, АД 166,8±11,5/96,5±11,1 мм рт. ст., индекс апноэ-гипноэ – 63,4±26,3 в час.

Результаты. Повышение жесткости сосудистой стенки (скорость пульсовой волны – СПВ более 12 м/с) выявлено у 73%, индекса augmentation (AIx), а также суточного индекса артериальной ригидности (AASI>0,5) у 61%. Несмотря на снижение СПВ на фоне АГТ, у 56% ее величина оставалась повышенной и уменьшалась при присоединении eСРАР ($p<0,05$). Снижение АД было более значимым по центральному, чем по офисному измерению (Δ систолическое АД: -16,5% против -14,9%, на фоне АГТ и -6,1% против -4,3% на фоне eСРАР, $p<0,05$), что также свидетельствует о наличии дополнительного влияния применяемого лечения на стенку артерий. Динамика AASI и AIx была достоверной только на фоне комбинированной АГТ и СРАР-терапии.

Заключение. При выборе тактики лечения пациентов с СОАС и АГ необходимо учитывать жесткость артерий. Показатели, характеризующие свойства стенки артерий, являются повышенными у большинства таких пациентов и поддаются значительной коррекции только при комбинированном использовании АГТ и СРАР. Присоединение СРАР приводит к достоверному снижению АД, что наиболее выражено по данным центрального АД.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, артериальная гипертензия, СРАР-терапия, жесткость сосудистой стенки.

Impact of CPAP-therapy on vascular risk factors for cardiovascular events in patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension

Z.N.Sukmarova, A.Yu.Litvin, A.N.Rogozha, I.E.Chazova

Summary

Aim: We studied the factors of arterial stiffness in patients (pts) with obstructive sleep apnea and arterial hypertension (AH) and their dynamics during antihypertensive therapy (AHT) and CPAP-therapy.

Methods: the pts treatment valsartan and amlodipin in stepped-matching dose with add hydrochlorothiazide (HCTZ) when necessary. After 3 weeks pts randomization in effective and placebo CPAP regiment. Before and after the end of each CPAP stage we produced objective assessment, ABPM and applanation tonometry. 44 pts 55,5±9,6 y, BP 166,8±11,5/96,5±11,1 mm Hg, apnea/hypopnea index 63,4±26,3 per hour were engaged in the study.

Results: the 73% of patients had PWV>12 m/s. The increase of arterial stiffness was proved by high augmentation index (AIx) and ambulatory arterial stiffness index (AASI by ABPM). The AHT wasn't significant decrease of PWV at 56% patients. In this patients CPAP was added extra-reduction PWV ($p<0,05$, PWV<12 m/s in 35% pts). The decrease of central BP was more larger than clinical BP (Δ SYS -16,5 % vs 14,9% by AHT and -6,1% vs -4,3% by CPAP, $p<0,05$). The dynamics of AASI and AIx was significant only on combination AHT and CPAP.

Conclusion: the arterial stiffness is important factor what should be consider at the treatment of pts with AH. The characteristics of the arterial walls are increased at most of our pts and can be decreased only by combined AHT and CPAP. The addition of CPAP significant decrease BP.

Key words: obstructive sleep apnea, arterial hypertension, continuous positive airway pressure therapy, arterial stiffness.

Сведения об авторах:

Сукмарова З.Н. – аспирантка отд. системных гипертензий (suzulfia@gmail.com)

Литвин Александр Юрьевич – ст. науч. сотр., д-р мед. наук отд. системных гипертензий (alelitvin@yandex.ru)

Рогоза Анатолий Николаевич – проф., д-р мед. наук, рук. отд. новых методов исследования (anrogoza@mtu-net.ru)

Чазова Ирина Евгеньевна – проф., д-р мед. наук, рук. отд. системных гипертензий

Введение

Около 24% мужчин 30–60 лет и 9% женщин страдают синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС) [1]. В экспертном документе Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов указано, что 15 млн взрослого населения страны имеют этот синдром [2]. Все возрастающий интерес к патологии связан, с одной стороны, с увеличением распространенности в популяции ожирения – основной причины апноэ, с другой – накоплением данных о неблагоприятном влиянии ночного апноэ на организм человека. Так, P.Perppard и соавт., по результатам Висконсинского исследования сна, сообщают об увеличении риска развития у пациентов с СОАС артериальной гипертензии (АГ) в 2 раза, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 3 раза, цереброваскулярных болезней в 4 раза по сравнению с основной популяцией [3]. Первые наблюдения о повышенной инвалидизации и смертности СОАС-пациентов, полученные еще в 1988 г. [4], находят полное подтверждение в современных исследованиях [5]. Так, Y.Pescker и соавт. [6] при наблюдении в течение 7 лет показали увеличение в 7,7 раза относительного риска сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая (СС) смерть) у мужчин с СОАС среднего возраста по сравнению с риском в сопоставимой контрольной группе без СОАС. Многофакторный анализ их результатов показал, что индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) является независимым от возраста и наличия АГ предиктором СС-смерти. Результаты одной из крупнейших работ с участием около 14 000 человек по изучению частоты смертности от всех причин при СОАС опубликованы в 2005 г.: медиана наблюдения 4,6 года, относительный риск смерти в группе пациентов с СОАС по сравнению с основной популяцией 5,55 на 1000 человеколет [7]. P.Lavie и соавт. утверждают, что на данный показатель независимо влияют индекс массы тела (ИМТ) и индекс дыхательных расстройств, но статистической достоверности увеличение частоты смерти при СОАС после коррекции на ИМТ достигается только у пациентов до 50 лет. Можно предположить, что после 50 лет основное значение для прогноза приобретают некие другие факторы. В одном из самых длительных исследований к настоящему времени – Sleep Heart Health Study – было показано, что за 8,2 года относительный риск смертности от всех причин при тяжелом СОАС увеличивается в 1,5 раза (отношение шансов – ОШ – 1,46, 95% доверительный интервал – ДИ – 1,14–1,86) по сравнению со смертностью пациентов без СОАС [8].

Выполнено относительно малое число масштабных работ с оценкой влияния CPAP-терапии (continuous positive airway pressure) на жесткие конечные точки, большинство из которых доказывает положительный вклад специфического лечения синдрома ночного апноэ в

уменьшение СС-событий. Показательны данные наибольшей наблюдательной работы J.Marin и соавт., где наблюдалось снижение риска фатальных и нефатальных СС-осложнений (ССО) у больных, получающих CPAP, до уровня риска у пациентов с привычным храпом, апноэ легкой-средней степени и риском основной популяции [9]. Механизм усугубления СС-риска при СОАС включает в себя, как правило, патологический каскад метаболических проявлений и хронической дыхательной недостаточности [10]. У больных АГ к таким основным «метаболическим агрессорам», как гиперкатехоламинемия, нарушение углеводного обмена, добавляются повышенное артериальное давление (АД), большие перепады АД в течение суток, ночная гипертензия и частая рефрактерность к терапии [2]. Эти утверждения принимаются во внимание при обсуждении возможных ключевых клинко-физиологических изменений, лежащих в основе обнадешивающих в плане улучшения прогноза результатов CPAP-терапии. На необходимость учета этих факторов указывают данные исследований, в которых значимость CPAP-терапии на прогноз не теряется даже после коррекции на возраст, ИМТ, наличие гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, сахарного диабета, прием липидснижающих и антидиабетических средств, антигипертензивных агентов и алкоголя [5]. По-прежнему остается не ясным: связано ли положительное влияние аппаратной нормализации ночного дыхания на конечные точки только с частичным или полным устранением традиционных факторов риска (ФР) или необходимо учитывать дополнительные механизмы предотвращения ССО при CPAP-терапии. По данным исследований последних лет, существенный вклад в прогноз осложнений у пациентов с АГ вносит повышение жесткости магистральных сосудов. В настоящее время повышенная аортальная скорость пульсовой волны (СПВ) утверждена в качестве маркера поражения сосудистой стенки и независимого фактора риска в отечественных и международных рекомендациях по диагностике и лечению АГ [11, 12]. По некоторым данным, вычисленная у пациентов с гипертонической болезнью корреляция между СПВ и общей СС-смертностью для уровня разницы в 5 м/с составляет 2,14/2,35 [13]. Факторы, способствующие формированию повышенной ригидности артерий (рис. 1), в большинстве своем присутствуют у пациентов с СОАС. К настоящему моменту существует очень мало хорошо спланированных работ, показывающих увеличение данного показателя у пациентов с СОАС. Дискутабельным остается и факт влияния CPAP-терапии на центральное АД (ЦАД), которое, по мнению ряда исследователей, в большей мере, чем традиционно измеряемое АД на плече, отражает гемодинамический эффект антигипертензивной терапии (АГТ) [14].

Учитывая определяющую роль вазоспазма в формировании АД у наших пациентов [2], особого внимания заслуживает изучение изменения характеристик аугментации. Уже доказано, что индекс аугментации (AIx), являющийся независимым фактором СС-риска [15], в СОАС-группе значительно выше, чем в контрольной [16], и максимальных суточных значений достигает именно во время эпизодов апноэ [17], оставаясь высоким утром и значительно снижаясь к вечеру [18]. Данных о динамике свойств отраженных волн на фоне CPAP-терапии в изучаемой литературе крайне малое количество. Это послужило основанием для планирования нашего исследования, включающего изучение основных показателей артериальной жесткости у тяжелой группы пациентов с СОАС и АГ.

Цель: оценить влияние CPAP-терапии на жесткость магистральных артерий, центральное АД и характеристики отраженной пульсовой волны у пациентов с тяжелым СОАС и умеренной и тяжелой АГ.

Материалы и методы

Для обеспечения критериев включения и исключения использовали данные ранее выполненного амбулаторного обследования, а также дополнительного кардиореспираторного мониторинга с последующей пробной CPAP-терапией. Критерии включения: АГ 2–3-й степени, СОАС с ИАГ >30, возраст от 30 до 75 лет, хорошая переносимость CPAP-терапии, наличие информированного согласия пациента на исследование. Критерии исключения: стенокардия напряжения II–IV функционального класса (ФК), инфаркт миокарда за предшествующие 6 мес, перенесенный мозговой инсульт, сердечная недостаточность III–IV ФК (NYHA), постоянная форма мерцательной аритмии, выраженные желудочковые нарушения ритма сердца, имплантированный пейсмейкер, сахарный диабет, клинически значимые нарушения функции почек и печени, прием большими снотворных, транквилизаторов и психотропных средств, нестабильность массы тела (изменение более чем на 4,5 кг в течение последних 6 мес или участие в программах по его снижению), преобладание апноэ сна центрального происхождения.

Всего с мая 2007 г. по август 2009 г. обследованы 112 пациентов с диагнозом АГ 2–3-й степени и высоким риском СОАС, по данным модифицированного опросника Страдинга (ответивших положительно более чем на 3 вопроса). Включенным в исследование 50 больным отменяли предшествующую АГТ, если таковая имелась, не менее чем на 5 периодов полувыведения препаратов и выполняли все предусмотренные протоколом диагностические методики (рис. 2). В дальнейшем пациент вступал в фазу лечения со ступенчатым подбором АГТ в следующей последовательности: 1-я ступень – валсартан 160 мг + амлодипин 5 мг; 2-я ступень – валсартан 160 мг + амлодипин 10 мг и 3-я ступень – валсартан 160 мг + амлодипин 10 мг + гидрохлортиазид (ГХТ) 25 мг. Пациент переходил на следующую ступень АГТ, длительность которых составляла 3 нед, только при недостижении целевых цифр АД на предыдущей. Достижение целевого уровня клинического АД (КАД) контролировали каждые 3 нед по методу Короткова. Все визиты происходили с 9 ч 30 мин до 12 ч 30 мин натошак. Через 3 нед после достижения АД <140/90 мм рт. ст. или по прошествии 3 нед на 3-компонентной терапии (рефрактерных пациентов), дополнительно назначали CPAP-терапию в лечебном автоматическом режиме (eCPAP) либо CPAP-плацебо ($p=4$ мм вод. ст. – rCPAP) (режим терапии выбирали каждому пациенту с помощью генератора случайных чисел). По прошествии 3 нед режим CPAP меняли. Пациент не знал о режиме вентиляции. В ходе проведения исследования 6 пациентов были в процессе лечения: 1 – в связи с выявленным при динамическом наблюдении сахарным диабетом, 2 – из-за отказа от длительного использования CPAP-аппарата, 3 – из-за нарушения протокола. Из оставшихся 44 человек 2 не прошли этап плацебо-CPAP

Таблица 1. Динамика показателей ригидности сосудистой стенки

M±SD	Исходно	АГТ	АГТ + eCPAP
СПВ кф, м/с	13,9±2,8	12,0±2,5*	11,3±2,7*#
AASI	0,55±0,17	0,48±0,19	0,41±0,18*
AIx75	25,6±11,1	21,6±12	19,7±14,3*

* $p > 0,05$ против исходных данных; # $p > 0,05$ против АГТ.

из-за жалоб на «нехватку воздуха» и невозможность заснуть. Полисомнографическое обследование пациентов включало в себя запись в течение ночи следующих параметров: дыхательных экскурсий грудной клетки и брюшной стенки, ротоносового потока воздуха, пульсоксиметрии, электрокардиограммы, положения тела, храпа, движения нижних конечностей. Комплаентность к CPAP-терапии, а также эффективность устранения эпизодов нарушения дыхания считывали с CPAP-аппарата за соответствующий период времени. Определение жесткости магистральных артерий, ЦАД и показателей отраженной волны проводили посредством апланационной тонометрии [19]. При определении ЦАД использовали обобщенную передаточную функцию и сфигмограмму лучевой артерии. Каротидно-фemorальную СПВ рассчитывали на основании временной задержки в сфигмограммах сонной и лучевой артерий. Показатели отраженной волны – индекс усиления систолической волны – аугментации (AIx) – определяли по ЦАД. Запись данных проводили в положении лежа. «Плечевое» АД перед каждым исследованием измеряли с помощью одного и того же тонометра, используя соответствующую диаметру руки манжету. В качестве «каротидно-фemorального расстояния» в данном исследовании использовали «прямое расстояние» между точками съема сфигмограммы. При статистической обработке результатов использовали значения AIx с корректировкой величин на частоту сердечных сокращений – ЧСС (значения, приведенные к стандартной ЧСС 75 уд/мин) и учетом возрастных норм. Дополнительно рассматривали показатель, характеризующий жесткость магистральных сосудов в течение всего дня, – амбулаторный индекс артериальной ригидности (AASI) по данным суточного мониторинга АД (СМАД). Повышенными считали значения AASI >0,5 [20]. Период наблюдения составил 13,2±1,5 нед.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы Graph Pad InStat 3.0. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовали парный Т-тест, критерий Стьюдента и критерий Уилкоксона. Взаимозависимость факторов определяли посредством однофакторного регрессионного анализа. Результаты представлены в виде M±SD, где M – выборочное среднее, SD – стандартное отклонение, а также в виде Me-медианы и 5–95% перцентилей.

Результаты

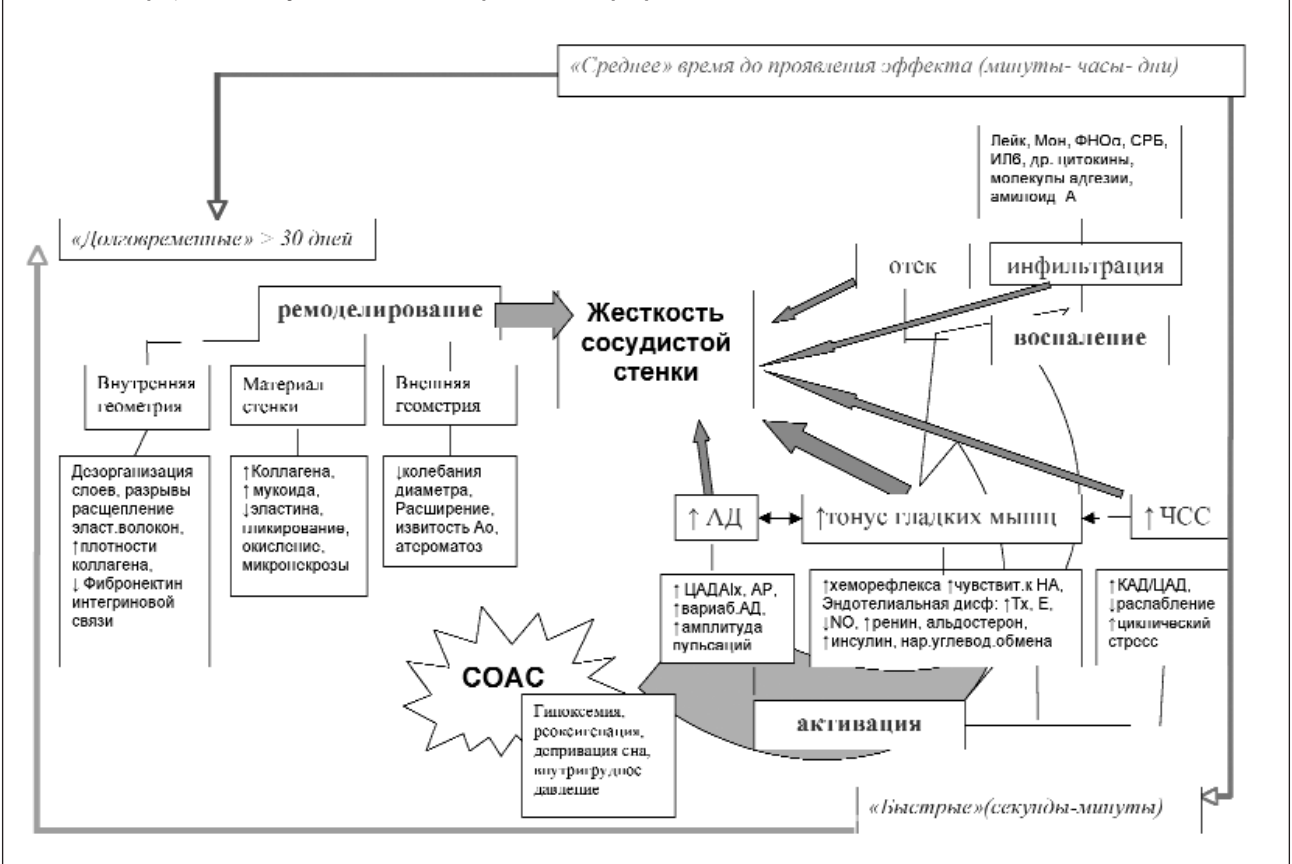
Все пациенты относились к европеоидной расе. Их средний возраст на момент включения составлял 55,5±9,6 года. У 2/3 пациентов диагностирована АГ 2-й степени с длительностью анамнеза 15,7±7,3 года. Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД по группе на первом визите – 166,8±11,5/96,5±11,1 мм рт. ст. ИАГ у всех пациентов соответствовал тяжелой степени СОАС, составляя в среднем 63,4±26,3 obstructивных событий в час. Все пациенты имели избыточную массу тела: 113±22 кг, ИМТ составлял 37,7±7,8 кг/м². Показатели значимо не менялись за время протокола. ИМТ >30 имели 39 (89%) человек. У 28% пациентов наблюдали гипергликемию натошак, у 48% – нарушение толерантности к углеводам, у 73% (36 больных) – дислипидемию с холестерином низкой плотности более 3 ммоль/л. Высокий и очень высокий риск ССО был у 32 больных. Получали АГТ до вступления в исследование 27 (61%) больных.

Таблица 2. Динамика АД, по данным разных методов измерения

M±SD, мм рт. ст.	Исходно	АГТ	рСРАР	еСРАР
Клиническое САД	166,8±11,5	141,4±11,4*	140,1±9,4	135,5±10,7#
Клиническое ДАД	96,5±11,1	85,9±8,4*	86,0±9,1	80,8±8,8#
Центральное САД	155,3±11,8	129,2±11,1*	126,9±8,9	122,4±10,3#
Центральное ДАД	97,3±13,4	86,1±10,7*	85,6±10,5	81,7±9,1#

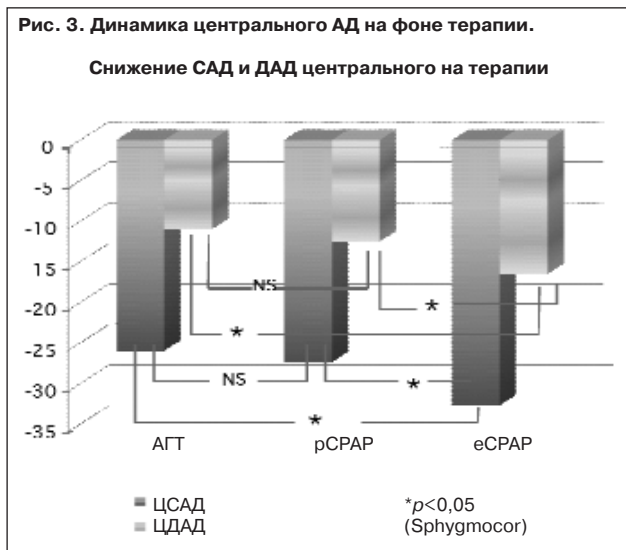
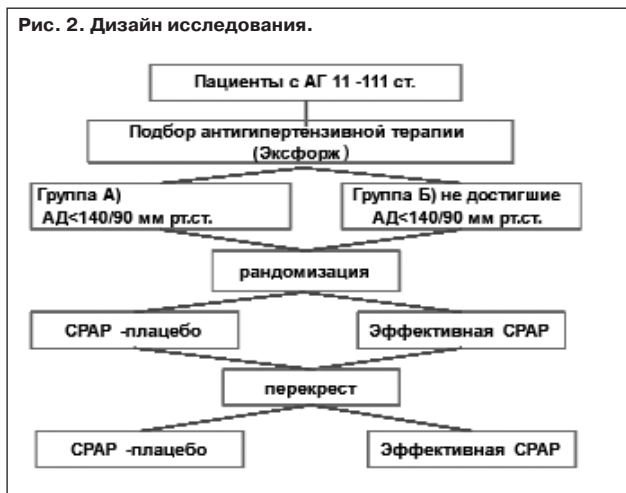
* $p > 0,05$ против исходных данных; # $p > 0,05$ против рСРАР.

Рис. 1. Факторы, способствующие повышению жесткости артерий.

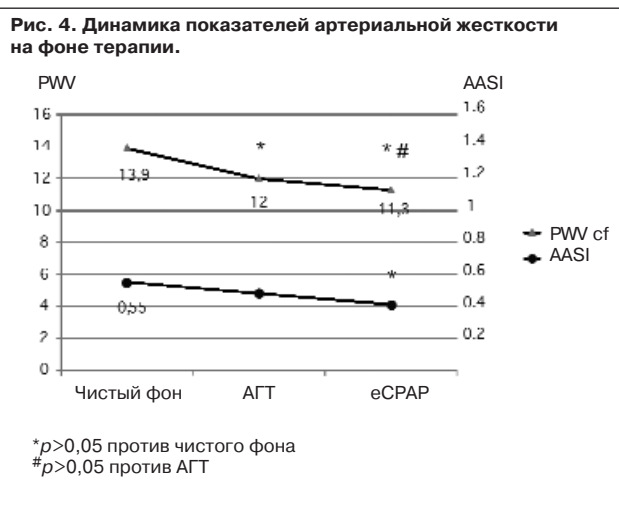


СПВ определена у 34 из 44 больных в связи с трудностью выполнения тонометрии исследуемых сосудов у полных пациентов и составила в среднем $13,9 \pm 2,8$ м/с (табл. 1). У 32 (91%) из 34 пациентов она была выше возрастной нормы. Кроме того, 26 (73%) пациентов имели повышенную СПВ относительно «универсального верхнего порога», принятого в рекомендациях ESH 2007 и ВНОК 2008 г. (СПВ > 12 м/с). После переклассификации степени риска с учетом последнего фактора 4 пациента перешли из группы умеренного риска в группу высокого риска ССО. Индекс жесткости, полученный по данным СМАД – AASI, исходно составлял $0,55 \pm 0,17$ и был повышен у 27 (61%) из 44 человек, т.е. продемонстрировал меньшую чувствительность в выявлении патологической жесткости сосудистой стенки по сравнению с СПВ. Таким образом, по данным обоих методов измерения жесткости, у большинства наших больных зарегистрировано наличие дополнительного «сосудистого» ФР – признака поражения магистральных сосудов как органов-мишеней, в виде высокой жесткости их сосудистой стенки. Центральное САД (ЦСАД) составило $155,3 \pm 11,8$ мм рт. ст., центральное ДАД – $97,3 \pm 13,4$ мм рт. ст. (табл. 2). Измеренное ЦСАД было в среднем на $11,5 \pm 7,5$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) ниже цифр, зафиксированных на плече, т.е. клинического АД. Это, однако, не свидетельствует о более мягком течении АГ, учитывая тот факт, что ЦСАД, как правило, ниже, чем КАД, особенно в более молодой возрастной группе. АГ составлял $25,6 \pm 11,1\%$, что говорит о 25% вкладе волны отражения в формирование высокого ЦСАД.

На первой ступени АГТ целевых цифр АД достигли 10 пациентов, на второй – еще 6, присоединение ГХТ уменьшило количество рефрактерных пациентов на 3 человека. В итоге 43% больных имели КАД $< 140/90$ мм рт. ст. на последней ступени медикаментозной терапии. При этом клиническое САД/ДАД суммарно снизилось на $25,4 \pm 12,1/11,6 \pm 2,0$ мм рт. ст. Сходной была динамика и ЦАД – оно снизилось на $26,0 \pm 13,7/11,0 \pm 1,6$ мм рт. ст. (см. табл. 2). Несмотря на то что ЦАД и КАД показало почти одинаковое снижение на фоне АГТ в абсолютных цифрах, в процентном отношении снижение ЦСАД было достоверно более значительным, чем КСАД: $-16,5 \pm 7,8\%$ против $-14,9 \pm 7,8\%$ ($p = 0,047$). Трехнедельная еСРАР приводила к дополнительному снижению АД по данным как центрального САД/ДАД: $-6,7 \pm 1,1$ ($p = 0,006$)/ $-4,6 \pm 0,5$ ($p = 0,002$) мм рт. ст. (рис. 3), так и клинического: $-5,8 \pm 1,0$ / $-4,5 \pm 0,5$ ($p = 0,05/0,04$) мм рт. ст. соответственно. Разница в относительном снижении ЦАД и КАД достигла статистически ценного уровня только для САД: $6,1 \pm 1,1\%$ против $4,3 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$). Общее (на фоне АГТ + еСРАР) снижение АД на комбинированной терапии составило $31,2 \pm 11,1/15,9 \pm 9,3$ мм рт. ст. по КАД и $32,7 \pm 4,0/16,5 \pm 13,9$ мм рт. ст. по ЦАД. На рСРАР статистически значимой динамики АД не наблюдали. При сравнении с данными, полученными на фоне рСРАР, ЦСАД и КСАД на еСРАР также уменьшались достоверно: $-4,4 \pm 0,4$ мм рт.ст. ($p = 0,4$) и $-4,6 \pm 0,6$ мм рт. ст. ($p = 0,06$), а значимая динамика ДАД выявлена только по данным ЦАД: $-4,0 \pm 0,4$ мм рт. ст. ($p = 0,02$), но не КАД $-3,4 \pm 1,0$ мм рт. ст. ($p = 0,1$).



На конечном этапе подбора АГТ СПВ значительно уменьшалась с $13,9 \pm 2,8$ до $12,0 \pm 2,5$ м/с ($p = 0,007$). Следует подчеркнуть, что, по данным литературы, снижение СПВ на 1,6 м/с эквивалентно улучшению функционального состояния сосудов на 15 лет [21]. Проведение рСРАР не влияло на данный показатель – он составил в среднем $12,6 \pm 2,2$ м/с ($p > 0,05$). Лишь эффективная СРАР-терапия позволила дополнительно снизить жесткость магистральных сосудов: СПВ уменьшилась до $11,3 \pm 2,7$ м/с ($p = 0,03$; см. табл. 1). В результате признаки повышенной жесткости сосудистой стенки (СПВ > 12 м/с) сохранились только у 35% пациентов, тогда как на фоне медикаментозной терапии они выявлялись у 56%, а при проведении рСРАР – у 53% пациентов. Индекс амбулаторной ригидности исходно был повышен у большинства больных (61%), но динамика ААСИ в отличие от СПВ на фоне АГТ не достигала статистически значимого уровня. Показатель ААСИ достоверно уменьшился только при присоединении к АГТ эффективной СРАР, при этом повышенные показатели сохранялись у 32% пациентов (рис. 4). Характеристики отраженной волны также изменялись на фоне терапии положительно. Индекс усиления систолической волны продемонстрировал тенденцию к снижению уже на фоне комбинированной лекарственной терапии ($\Delta = 4,0\%$, $p = 0,2$). Комбинация с СРАР-терапией привела к дополнительному снижению АІх на 5,9% и разница достигла статистически значимого уровня ($p = 0,04$). Подчеркнем, что отмеченная в нашем исследовании возможность коррекции жесткости магистральных сосудов и характеристик отраженной волны получена при хорошей приверженности к СРАР-терапии: среднее время ночного использования вентиляционной поддержки составляло 5,1 ч, средний индекс дыхательных расстройств, фиксируемый



СРАР-аппаратом за весь период терапии каждого пациента, был в пределах нормы (< 5 событий в час), что говорит об успешном устранении эпизодов апноэ-гипопноэ.

Обсуждение

Выявленная в исследовании высокая степень риска ССО у пациентов с тяжелым СОАС согласуется с данными отечественных и зарубежных исследователей. Так, в достаточно репрезентативной выборке больных с СОАС ($n = 114$, ИАГ = 45 ± 22), расчетные цифры для 10-летнего СС-риска по шкале SCORE составили $13,9 \pm 0,9\%$ [21]. На практике, к примеру в упомянутом ранее наблюдательном 10-летнем исследовании, также наблюдали увеличение на 10,6% фатальных и 21,3% нефатальных ССО среди пациентов с тяжелым апноэ сна, не получающих СРАР-терапию [9]. В обследованной нами группе структура ФР выглядела следующим образом: у всех пациентов фиксировали высокую степень АГ и абдоминальное ожирение, дислипидемия выявлена у 73%, нарушения углеводного обмена – у 52% пациентов, ассоциированные клинические состояния – у 39%. Поражения органов-мишеней: гипертрофия левого желудочка, по данным электрокардиографии (критерий Соколова–Лайона), у 26%, микроальбуминурия более 30 мг в сутки у 15%. Поражение сосудистой стенки в виде повышенной ригидности выявлено у 73% пациентов. Подчеркнем при этом, что учет этого нового «сосудистого» фактора, введенного в рекомендациях РМОАГ и ВНОК с 2008 г. [12], обеспечил существенную коррекцию общего риска ССО: каждый 3-й пациент из группы умеренного риска «переместился» в группу высокого риска, что еще раз подчеркивает важность «сосудистых» ФР при выработке специфической тактики ведения «сложных» больных с сочетанием тяжелого СОАС и АГ.

АРИФОН® ретард

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 мг – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ

Для оценки свойств сосудистой стенки мы использовали как «эталонный» метод апplanationную тонометрию с оценкой каротидно-фemorальной СПВ, так и уступающий данному методу по наличию доказательной базы, но характеризующий ригидность сосудистой стенки в течение 24 ч, относительно новый индекс ригидности магистральных артерий AASI, получаемый по результатам СМАД. Этот показатель в отличие от однократных определений жесткости стенки при измерении СПВ потенциально может учитывать весь суточный паттерн неблагоприятных влияний на сосудистую стенку. Мы выявили, что средняя СПВ в исследуемой группе существенно превышает «должную» величину в 12 м/с и составляет $13,9 \pm 2,8$ м/с. Хорошо известно, что повышенные величины СПВ характерны для пациентов с АГ. Однако было показано, что увеличение СПВ наблюдается в группе СОАС даже при отсутствии АГ и не зависит от других классических ФР [23, 24]. Так, при наличии СОАС СПВ составляла 14,1 м/с против 11,98 м/с в группе без ночных апноэ ($p < 0,05$) [24]. Особый интерес представляет исследование, в котором описано, что при сочетании СОАС и АГ фиксируются наибольшие цифры СПВ по сравнению с отдельно представленными данными нозологиями или контролем, причем у пациентов с СОАС без АГ и АГ без СОАС регистрируются почти одинаковые величины СПВ [25]. В последние годы показано, что центральное аортальное давление в ряде случаев более точно, чем давление, измеренное традиционным способом, отражает нагрузку на органы-мишени [26]. В нашем исследовании выявлена средняя разница в 12 мм рт. ст. между аортальным и клиническим САД, зафиксированным одновременно. Следует отметить, что в возрастной группе после 50 лет средние популяционные отличия КАД и ЦАД сравнительно невелики [27] и составляют, по некоторым данным, 3 мм рт. ст. [20]. Еще одним из «новых» сосудистых факторов, изучаемых у больных с СОАС, является индекс аугментации систолической волны. Выявленная в обследованной группе «тяжелых гипертоников» величина AIx $25,6 \pm 11,1\%$ очень близка с данными AIx 26% [5, 19–29], полученными при исследовании СОАС-пациентов с гораздо более низкими цифрами АД ($140,4/80,3$ мм рт. ст.) [16]. Для сравнения приведем результаты Фрамингемского исследования: у нормотоников такой же возрастной группы (56 ± 9 лет), не имеющих ССФР, $AIx = 9 \pm 12\%$ [28]. Более того, в других работах последних лет доказана зависимость показателя AIx от ИАГ [17] и тяжести ночной десатурации [16] при отсутствии корреляции его с изменениями АД. Поскольку основными детерминантами высокого AIx являются повышенная ригидность магистральных артерий и высокое периферическое сопротивление, полученные данные указывают на необходимость дополнительного изучения не только жесткости сосудистой стенки, но и признаков повышенной вазоконстрикции у данной категории пациентов и их возможной роли в увеличении рисков ССО.

Анализируя полученные результаты, необходимо учесть целый ряд потенциально неблагоприятных факторов у больных, страдающих СОАС, которые опосредуют свой эффект через сосудистую стенку. Часть из них связана напрямую с ночными активациями из-за эпизодической гипоксии головного мозга: пробуждения, увеличения общего тонуса и изменения ночного паттерна АД [2]. В основном же тяжесть течения заболевания у таких пациентов определяется всплеском гормональной активности: ренина, норадреналина (НА), тромбосана A_2 (TxA_2), эндотелина (Е), дополняемых низкой способностью сосудов к выработке оксида азота (NO) и высокой вазоконстрикторной чувствительностью [2]. Данные нарушения в составе быстросрабатывающих механизмов влияют на жесткость сосудистой стенки преимущественно за счет спазма артерий мышечно-эластического типа. Гиперактивация симпатoadренальной системы влияет на жесткость крупных артерий непосредственно [29], а также по-



- **Снижение сердечно-сосудистой смертности на 27%¹**
- **Снижение риска фатального инсульта на 39%¹**
- **Снижение сердечной недостаточности на 64%¹**



Профессор Булпитт: “...такое лечение может значительно уменьшить для пациентов риск умереть или получить инсульт...”



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 0700; факс: (495) 937 0701.
Регистрационный номер ПН 015249/01 от 08.07.2008

вышает ЧСС, что препятствует расслаблению артерий. Высокой ЧСС частично можно объяснить столь значимую разницу между КАД и ЦАД (отраженная волна приходится на период диастолы), а также столь повышенную СПВ. В итоге все перечисленное негативно влияет на АД в условиях редуцированной демпфирующей функции [30] артериальной стенки и больших перепадов АД во время эпизодов апноэ, от удара к удару повышая риск сосудистых катастроф [21]. Асептическое воспаление стенок сосудов, сопровождаясь инфильтрацией воспалительными клетками и молекулами, также вносит немалый вклад в повышение артериальной ригидности [2]. А основной механизм изменения стенок центральных артерий – гликирование белков [31] без сомнения имеет плодородную почву для реализации у больных с СОАС, так как наличие нарушение обмена глюкозы в той или иной степени доказано у большинства наших пациентов [2]. При хроническом воздействии все это приводит к пролиферации, уплотнению интимы и меди, изменению их организации: расщеплению и разрывам эластиновых пластин, потерей межмышечных связей, с одновременным увеличением коллагена и межклеточного мукоида, а также точечным микронекрозам [32]. Макроскопически «преждевременное старение» крупных эластических сосудов проявляется расширением, удлинением, атероматозом (см. рис. 1).

На фоне медикаментозного лечения достигнут выраженный антигипертензивный эффект. Снижение абсолютных величин КАД и ЦАД на фоне АГТ было близким, но относительный антигипертензивный эффект был более выражен для ЦАД (16,5% против 14,9%, $p < 0,05$). СРАР-терапия обеспечила дополнительную нормализацию АД, причем дальнейшее снижение центрального САД в % было также более выражено, чем клинического АД (6,1% против 4,3%, $p < 0,05$). Похожие цифры снижения ЦСАД за 2 мес СРАР-терапии (-4,2 мм рт. ст.) приведены в работе С. Phillips [33]. Следует подчеркнуть, что это на первый взгляд относительно небольшое снижение ЦСАД может быть существенным для прогноза, так как в исследовании ASCOT SAFE межгрупповое отличие в динамике ЦАД в 3,6 мм рт. ст. определяло снижение числа случаев смерти по СС-причинам на 24%, фатальных и нефатальных инсультов на 23% [26]. Что касается КАД, то его уменьшение на еСРАР сравнимо с результатами метаанализа, суммировавшего данные, полученные при СРАР-терапии 818 пациентов, и показавшего при этом суммарное снижение АД на 2,46/1,83 мм рт. ст. [34]. Более высокие цифры снижения АД в нашей «тяжелой» группе объясняются тем, что большинство из включенных в упомянутые исследования пациентов имели мягкую или умеренную гипертонию, СОАС различной степени тяжести и не лечились лекарственными средствами. Результаты SAFE-study позволяют предположить, что группы лекарств, имеющие «дополнительное» (по отношению к плечевому) влияние на ЦАД, выигрывают при прочих равных в плане снижения частоты ССО. В основе «дополнительного» снижения ЦСАД лежит сочетание корригирующих эффектов терапии на повышенную ригидность и отраженную волну, например при использовании комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов кальция (АК). В нашем исследовании был значительно более короткий период применения подобной комбинации препаратов (антагонистов рецепторов к ангиотензину и АК), однако он также позволил добиться «дополнительного» эффекта на ЦСАД. Интересно, что «дополнительное» снижение ЦСАД было продемонстрировано нами и при еСРАР. Снижение КСАД составило 5,3%, а для ЦСАД возросло до 7,0% ($p < 0,05$). Объяснение этого положительного эффекта СРАР-терапии, так же как и в случае терапии ИАПФ+АК, наряду с устранением тканевой гипоксии может состоять в коррекции жесткости и показателей отраженной волны. Данное предположение нашло полное подтверждение. По нашим данным, на фоне

СРАР-терапии СПВ дополнительно уменьшилась на 0,7 м/с ($p = 0,03$), что позволило почти в 1,5 раза увеличить число больных, достигших целевых значений данного показателя (рис. 5). Конечно, эта дельта СПВ меньше, чем полученная на фоне АГТ в нашем исследовании (1,9 м/с), но она сравнима со снижением показателя ригидности стенки на липидснижающей терапии – 0,7 м/с [34]. При оценке степени коррекции жесткости стенки на СРАР-терапии следует также учитывать, что разница СПВ между группами «тяжелых» и «легких» СОАС-пациентов составляет всего 1,1 м/с [36]. Имеются только одиночные сообщения зарубежных исследователей о снижении СПВ в группе СРАР-терапии, в которых отмечается также ассоциация этих изменений с динамикой толщины интима-медиа, С-реактивного белка и катехоламинов крови [37].

Динамика альтернативного показателя жесткости сосудистой стенки ААSI подтверждала закономерности, отмеченные при анализе СПВ, но достигала достоверности лишь при комбинации медикаментозной и СРАР-терапии, что позволяет говорить о положительном влиянии данного вида лечения на среднесуточную жесткость сосудов. Уменьшение в нашей работе среднегруппового АІХ на фоне АГТ также было незначимо статистически, и только присоединение эффективной СРАР позволило достичь ощутимого улучшения, что, опять же, логично, учитывая то, что основной причиной повышения концентрации вазоспастических агентов является гипоксия. Суммарное снижение на комбинированной терапии АІХ составило 5,9. В упоминаемых источниках также показано достоверное снижение показателей АІХ на фоне СРАР-терапии, у нормотоников, к примеру, составляющих 2,5% [33]. По данным S. Laurent, долговременные эффекты фармакологического ремоделирования сосудистой стенки, включающие уменьшение содержания коллагена и его концентрации, увеличение эластан/коллагенового отношения, уменьшение толщины интима-медиа и ослабление степени фибронектин-интегриновой связи гладкомышечных клеток, происходят гораздо позже нормализации АД, ЧСС и биохимических нарушений [37]. По опыту российских ученых для этого требуется 3–6 мес [38]. Эти данные, а также результаты известного исследования DAPHNET, в котором длительное (6 мес) применение большой дозы ИАПФ у пациентов с сахарным диабетом типа 2 снижало каротидную жесткость независимо от редукации АД [39], дают основания ожидать структурного закрепления эффекта терапии у больных с метаболическими изменениями и дальнейшего потенцирования положительного влияния СРАР.

Заключение

При оценке статуса, прогноза и выборе тактики лечения пациентов с АГ 2–3-й степени и тяжелым СОАС необходимо учитывать, что:

А) В структуре факторов риска данной категории пациентов существенное значение имеет такой «сосудистый» ФР, как повышенная ригидность сосудистой стенки.

Б) В формировании высокого САД у пациентов этой группы существенную роль играет эффект отраженной волны.

В) Центральное САД у данных пациентов ниже, чем традиционно определяемое плечевое АД.

Г) АГТ современными антагонистами рецепторов к ангиотензину и АК наряду со снижением АД значимо снижает ригидность сосудистой стенки, но не приводит к ее полной нормализации у 44% пациентов.

Д) Присоединение СРАР-терапии к АГТ дополнительно значимо снижает АД, и этот эффект более выражен по данным ЦАД.

Е) Только комбинированное лечение АГТ и СРАР позволяет статистически значимо улучшить все показатели сосудистой ригидности в обследованной группе.

Показанные в данном исследовании дополнительные положительные «сосудистые» эффекты СРАР-терапии

могут рассматриваться в качестве ключевых и в значительной степени объяснять успех в профилактике ССО при устранении СОАС. Однако это должно стать предметом дополнительных исследований.

Литература

- Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-35.
- Virend K, Somers M et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. Expert consensus document. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 686-717.
- Peppard P et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. *JAMA* 2000; 282: 3015-21.
- He J, Kryger M, Zorick F et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9-14.
- Wright J, Johns R, Watt I et al. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997; 314: 851-60.
- Pecker Y, Hedner J, Norum J et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnoea: a 7 year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159-65.
- Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005; 25: 514-20.
- Naresb M, Punjabi, et al. Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study. *PLoS Medicine* www.plosmedicine.org. 2009; 6 (8): e1000132.
- Marin J, Carrizo S, Vicente E, Agustí A. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-53.
- Чазова И.Е., Литвин А.Ю. Синдром обструктивного апноэ сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения. *Кардиология*. 2002; 11: 86-92.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosec E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Прил. 2). *Кардиоваскул. тер. и профилак.* 2008; 7 (6).
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness as an independent predictor of all-cause mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
- Roman J, Devereux B, Kizer R et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197-203.
- Weber T, Auer J, O'Rourke M et al. Arterial stiffness, wave reflections and risk of coronary artery disease. *Circulation* 2003; 109: 184-89.
- Kobler M, Craig S, Nicolli D et al. Endothelial Function and Arterial Stiffness in Minimally Symptomatic Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 984-88.
- Jelic S, Bartels M, Mateika J et al. Arterial Stiffness Increases During Obstructive Sleep Apneas. *Sleep* 2002; 25(8): 15-20.
- Phillips C, Hedner J, Berend N et al. Diurnal and obstructive sleep apnea influences on arterial stiffness and central blood pressure in men. *Sleep* 2005; 28(5): 604-9.
- Laurent S, Cockcroft J et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-05.
- Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неизвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. *Пособие для врачей*. М., 2007; с. 27.
- Nichols W, O'Rourke M. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th edition. London: Hodder Arnold, 2005.
- Kiely J, McNicholas W. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 128-33.
- Laurent, Cockcroft. Central aortic blood pressure. Elsevier 2008.
- Nagabama H, Soejima M, Uenomachi H et al. Pulse Wave Velocity as an Indicator of Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients. *Intern Med* 2004; 43: 184-88.
- Luciano F, Drager, Lutz A et al. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension and Their Interaction on Arterial Stiffness and Heart Remodeling. *Chest* 2007; 13: 1379-86.
- The CAFE Investigators, for the ASCOT Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee, et al. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the CAFE Study. *Circulation* 2006; 113(9): 1213-21.
- Weber T, O'Rourke M, Ammer M et al. Arterial Stiffness and Arterial Wave Reflections Are Associated With Systolic and Diastolic Function in Patients With Normal Ejection Fraction. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1194-202.
- Mitchell G, Parise H, Benjamin E et al. Changes in Arterial Stiffness and Wave Reflection With Advancing Age in Healthy Men and Women The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43: 1239-45.
- Mahmud A, Feely J. Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Hypertension*. 2001; 38: 227-31.
- Safar M, O'Rourke M. Arterial Stiffness in Hypertension. *Handbook of Hypertension* Edinburgh: Elsevier; 2006; p. 23.
- Guerin A, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987-92.
- O'Rourke M, Hashimoto J. Mechanical Factors in Arterial Aging. *A Clinical Perspective*. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1-13.
- Phillips C, Yee B, Yang Q et al. Effects of CPAP treatment and withdrawal in patients with obstructive sleep apnea on arterial stiffness and central blood pressure. *Chest*; Prepublished online March 17, 2008; DOI 10.1378/chest.07-3121.
- Bazzano L, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of treatment with nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417-23.
- Maki-Petaja K, Booth A, Hall F et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (9): 852-58.
- American Thoracic Society (2008, October 27). Even Mild Sleep Apnea Increases Cardiovascular Risk. *ScienceDaily*. Retrieved December 16, 2009, www.sciencedaily.com/releases/2008/10/081024084212.htm
- Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45: 1055-55.
- Мягких В.А., Мягких И.В., Греков М.В. и др. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны. *Функц. диагност.* 2004; 1: 33-9.
- Tropeano A, Boutouyrie P, Pannier B et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48: 80-6.

Профиль провоспалительных маркеров у пациентов с различными формами легочной гипертензии

С.Н.Наконечников, К.А.Зыков, Т.В.Мартынюк, В.П.Масенко, А.В.Рвачева, Л.Г.Ратова, О.О.Матвиенко, Ю.А.Андреева, И.Е.Чазова
НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, РКНПК Минздравсоцразвития, Москва

Резюме

Накоплены экспериментальные и клинические данные об участии воспалительных факторов в патогенезе легочной гипертензии (ЛГ), при этом необходимы сравнительные исследования воспалительных механизмов развития заболевания у больных с различными формами ЛГ.

Цель данного исследования – определение профиля провоспалительных цитокинов у пациентов с различными формами ЛГ.

Материалы и методы. В исследование включен 51 пациент, из них с идиопатической ЛГ (ИЛГ) – 16 больных, с системной склеродермией (СС) – 12 больных, с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – 11 больных, с тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) – 12 больных. Определяли: высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), интерлейкины (ИЛ)-1, -6, -8, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и sCD40L.

Результаты. Уровень вчСРБ был выше ($p < 0,05$) в группе ХОБЛ по сравнению с группами ИЛГ и ТЭЛА. В группе ИЛГ ИЛ-1 β выше ($2,2 \pm 0,6$ пкг/мл); ($p < 0,05$), чем при СС ($1,1 \pm 0,2$ пкг/мл) и ТЭЛА ($0,9 \pm 0,3$ пкг/мл). Повышен ИЛ-6 ($3,7 \pm 0,7$ пкг/мл) у пациентов с СС. ИЛ-8 и sCD40L в различных группах достоверно не различались. ФНО- α у пациентов с ИЛГ более высокий ($p < 0,05$; $2,0 \pm 0,2$ пкг/мл) по отношению к группам ХОБЛ ($1,2 \pm 0,1$ пкг/мл) и ТЭЛА ($1,2 \pm 0,1$ пкг/мл). У 25% пациентов с ИЛГ уровень фракталикина составлял от 0,3 до 60 нг/мл, в других группах значения попадали в данный диапазон лишь у 8,3-9,0% пациентов.

Заключение. В патогенезе ЛГ важная роль отводится воспалительным механизмам, при этом характеристики воспалительного процесса при ИЛГ отличаются от таковых при ассоциированных формах ЛГ (увеличение уровня ИЛ-1 β и ФНО- α при ИЛГ; ИЛ-6 при СС и СРБ при ХОБЛ, тенденция к увеличению уровня фракталикина при ИЛГ), что можно использовать с целью дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, патогенез, лечение, воспаление, фенотип, хроническая обструктивная болезнь легких, тромбоз легочной артерии, системная склеродермия, интерлейкин, фракталикин.

The proinflammatory markers pattern of patients with different forms of pulmonary hypertension

S.Nakonechnikov, K.A.Zykov, T.V.Martinuk, V.P.Masenko, A.V.Rvatcheva, L.G.Ratova, O.O.Matvienko, Y.A.Andreeva, I.E.Chazova

Abstract

Experimental and clinical data of inflammatory factors participation in the pulmonary hypertension (PH) pathogenesis are cumulated. Comparative investigations of these inflammatory mechanisms of different forms of PH are needed.

The aim of this study was the evaluation of proinflammatory markers pattern of patients with different forms of PH.

Material and methods. 51 patients with PH were enrolled in clinical study (with idiopathic PH (IPH) – 16 patients, with systemic scleroderma (SS) – 12 patients, with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – 11 patients, with pulmonary thromboembolism (PT) – 12 patients. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin (IL)-1, -6, -8, TNF- α and sCD40L were evaluated.

Results: the hsCRP level was higher ($p < 0,05$) in the COPD group than in the IPH and PT groups. In the group of IPH patients the IL-1 β was higher ($2,2 \pm 0,6$ pg/ml; $p < 0,05$), than in the SS ($1,1 \pm 0,2$ pg/ml) and PT ($0,9 \pm 0,3$ pg/ml) patients. The IL-6 ($3,7 \pm 0,7$ pg/ml) was higher in patients with SS. The IL-8 and sCD40L in all groups were comparable. The TNF- α in patients with IPH was higher ($p < 0,05$) ($2,0 \pm 0,2$ pg/ml) than in COPD ($1,2 \pm 0,1$ pg/ml) and PT ($1,2 \pm 0,1$ pg/ml) groups. 25% of patients with IPH had the level of fractalkine from 0,3 to 60 ng/ml, in other groups it was in the given range only in 8,3–9,0% of patients.

Conclusion. Inflammatory mechanisms play important role in pathogenesis of PH. Characteristics of inflammatory process in IPH differ from those in associated PH forms (higher level IL-1 β and the TNF- α in IPH; IL-6 in SS and hsCRP in COPD, tendency to increase the level of fractalkine in IPH) which makes it possible to use these markers for the purposes of differential diagnostics.

Key words: idiopathic pulmonary hypertension, pathogenesis, treatment, inflammation, phenotype, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary thromboembolism, system scleroderma, interleukin, fractalkine.

Сведения об авторах

Наконецников Сергей Николаевич – канд. мед. наук, ученый секретарь ФГУ РКНПК Минздрава России;

Зыков Кирилл Алексеевич – д-р мед. наук, рук. лаб. иммунопатологии ССЗ ФГУ РКНПК Минздрава России (kirillaz@df.ru)

Масенко Валерий Павлович – проф., д-р мед. наук, рук. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГУ РКНПК Минздрава России

Как известно, легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний с прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления. Диагноз ЛГ определяется при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке, определенных при катетеризации правых отделов сердца [1].

Распространенность идиопатической ЛГ (ИЛГ) в Европе составляет 15–50 случаев на 1 млн населения [2], т.е. ИЛГ является достаточно редкой патологией. При этом частота развития ЛГ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), если они когда-либо госпитализировались из-за дыхательной недостаточности, составляет по современным данным 20% [3]. Не является редкостью и развитие хронической тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после острого эпизода, частота которой составляет 0,5–2% [4]. В подгруппе ассоциированных ЛГ более 15% пациентов имеют заболевания соединительной ткани (в основном системная склеродермия – СС) [5].

Как известно, в развитии ХОБЛ, СС и ТЭЛА важную роль играет локальное и системное воспаление. При ЛГ обнаружены воспалительные инфильтраты, состоящие из макрофагов и лимфоцитов, причем поражение артериальных сосудов легких у пациентов с ИЛГ и ЛГ на фоне заболеваний соединительной ткани часто идентично, включая плексогенную артериопатию [6], а назначение противовоспалительной терапии при СС снижало и ЛГ. Также было показано, что более чем у 20% пациентов с ИЛГ выявляются циркулирующие антинуклеарные антитела [7].

Таким образом, многие исследователи задаются вопросом: не является ли воспаление тем связующим патогенетическим звеном, объединяющим пациентов с различными формами ЛГ? Какую роль играют воспалительные механизмы в развитии ЛГ и, соответственно, не можем ли мы использовать лабораторные маркеры воспаления в качестве диагностических критериев различных форм ЛГ? Также необходимо определить: каковы перспективы использования противовоспалительной терапии в лечении пациентов с ЛГ, для чего необходимы сравнительные исследования воспалительных механизмов развития заболевания у больных с различными формами ЛГ.

Целью данного исследования было определение профиля провоспалительных цитокинов у пациентов с различными формами ЛГ.

Материалы и методы

В одноцентровое сравнительное исследование был включен 51 пациент, из них 21 мужчина и 30 женщин с различными формами ЛГ с длительностью заболевания от 1 года до 44 лет (средняя продолжительность $11,9 \pm 1,2$ года). Возрастной диапазон обследованных лиц составил от 18 до 75 года (средний возраст $49,2 \pm 2,1$ года).

Критериями включения в исследование являлись: клинический диагноз идиопатической или вторичной легочной гипертензии (ВЛГ), возраст от 18 до 75 лет, в исследование включали мужчин и небеременных женщин.

Критериями исключения из исследования являлись острые воспалительные заболевания, а также хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, клинически значимые сопутствующие заболевания эндокринной, нервной систем, легких, печени, почек, которые, по мнению исследователя, могли помешать проведению работы.

Для проведения исследования пациенты были разделены на несколько групп:

1. Группа пациентов с ИЛГ состояла из 16 больных (5 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет ($36,8 \pm 3,2$ года) с длительностью заболевания от 2 до 27 лет ($11,0 \pm 2,0$ года). Диагноз ИЛГ ставили после исключения всех возможных вторичных причин развития ЛГ.

2. Группа пациентов с вторичными формами ЛГ состояла из 35 больных (16 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 22 до 75 лет ($53,6 \pm 2,3$ года) с длительностью заболевания от 1 года до 44 лет ($11,2 \pm 1,5$ года). В данную группу входили пациенты с ЛГ на фоне:

- СС – 12 больных (1 мужчина и 11 женщин) в возрасте от 23 до 70 лет ($54,9 \pm 4,2$ года) с длительностью заболевания от 5 до 34 лет ($13,4 \pm 2,7$ года);

- ХОБЛ – 11 больных (8 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 51 до 75 лет ($70,3 \pm 2,6$ года) с длительностью заболевания от 1 до 25 лет ($9,3 \pm 2,9$ года);

- ТЭЛА – 12 больных (7 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 32 до 64 лет ($48,1 \pm 3,5$ года) с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет ($4,4 \pm 0,8$ года).

Также проводилось сравнение уровней исследуемых параметров при ИЛГ и ВЛГ в целом (объединенные данные пациентов с СС, ХОБЛ и ТЭЛА).

Диагностика ЛГ, а также стандартная медикаментозная терапия, которую получали пациенты, проводились в соответствии с Рекомендациями ВНОК по диагностике и лечению ЛГ 2007 г. [8].

Все пациенты с ИЛГ и ВЛГ получали стандартную терапию дигидропиридиновыми антагонистами кальция, некоторые из них также получали антиагреганты и антикоагулянты, при наличии признаков задержки жидкости им назначали диуретики. Пациенты с СС получали терапию глюкокортикостероидами по 5 мг в пересчете на преднизолон.

Пациенты, участвовавшие в исследовании, находились на стационарном лечении в отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РК НПК Минздрава России.

Тяжесть сердечной недостаточности (СН) у больных ИЛГ и ВЛГ определяли по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association – NYHA),

модифицированной для больных с ЛГ, и на основании теста 6-минутной ходьбы.

Значимых различий между группами по полу, возрасту, тяжести СН (табл. 1) и длительности заболевания зафиксировано не было. Уровень систолического давления в легочной артерии при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) был достоверно ($p < 0,005$) выше у пациентов с ИЛГ (медиана 92,5; 25 и 75 перцентили 81,3, 118,8 мм рт. ст.) по сравнению с пациентами остальных групп – у пациентов с СС (45,0; 38,8, 59,3), ХОБЛ (58,5; 45,0, 64,5) и ТЭЛА (88,0; 40,0, 120,0).

Образцы крови для исследования были получены венопункцией толстой иглой локтевой вены после 15-минутного пребывания пациента в состоянии покоя в положении лежа.

Исследование уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в сыворотке крови проводили методом нефелометрии на анализаторе белков крови «Беринг Нефелометр» модели «BNProSpec» производства «Dade-Behring Marburg GmbH» (Германия), с использованием реактивов фирмы «Dade-Behring».

Определение уровня интерлейкинов (ИЛ)-1 β , -6, -8, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), sCD40L в периферической крови проводилось методом иммуноферментного анализа на тест-системах «Bender MedSystems» (Австрия), а определение уровня фракталикина на тест-системах компании «RayBiotech» (США). Детекцию полученных результатов осуществляли на микропланшетном ридере Tecan Sunrise (Австрия) при длине волны 450 нм.

Результаты представлены для непараметрических данных в виде медианы, 25 и 75 перцентилей, для параметрических данных в виде среднего значения \pm ошибка среднего. Статистическую обработку данных проводили с использованием параметрических Т-критерия Стьюдента, критерия Дункана, коэффициента корреляции Пирсона и непараметрических критерия Манна–Уитни и коэффициента корреляции Спирмена методов. Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью компьютерных программ SPSS 13,0 и SAS.

Исследование соответствовало требованиям Good Clinical Practice и законам РФ.

Результаты

Результаты определения вЧСРБ приведены в табл. 2. Как видно из табл. 2, уровень вЧСРБ был повышен в группах ВЛГ, СС и ХОБЛ и составлял $3,7 \pm 0,5$, $4,2 \pm 0,9$ и $5,6 \pm 1$ соответственно.

Также было показано, что уровень СРБ был достоверно ($p < 0,05$) выше в группе ХОБЛ по сравнению с группами ИЛГ и ТЭЛА (рис. 1).

Результаты исследования содержания цитокинов в периферической крови пациентов с ЛГ представлены в сводной табл. 3.

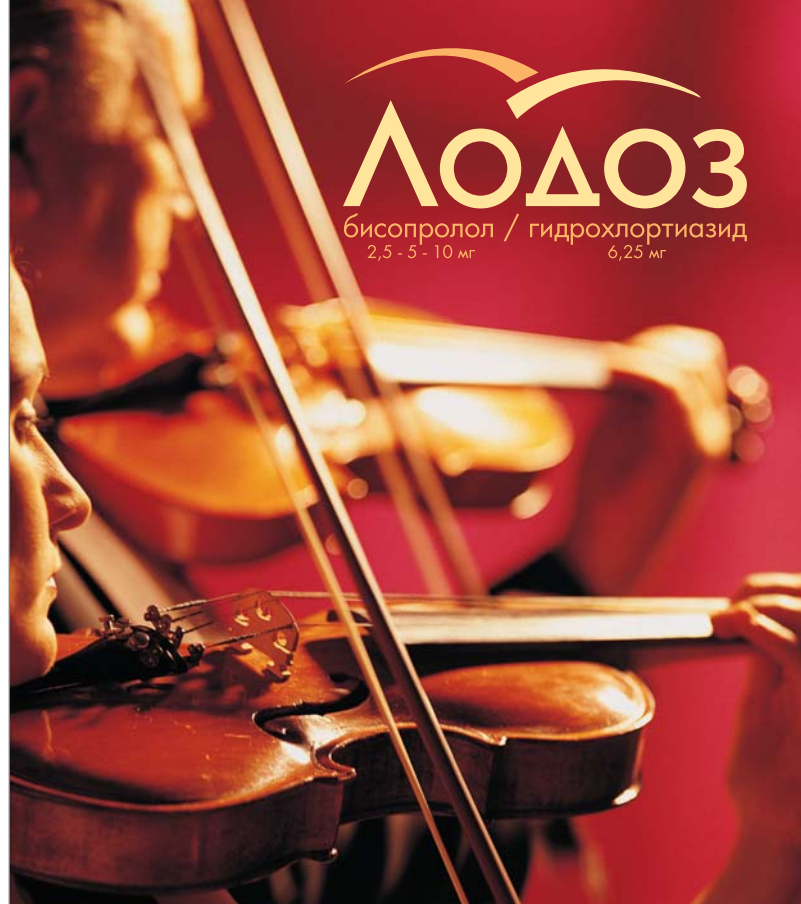
Такие показатели, как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , являются параметрическими параметрами и представлены в виде средних значений, в то время как sCD40L и фракталикин не подчиняются законам нормального распределения и представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей.

Как видно из табл. 3 уровень ИЛ-1 β сопоставим во всех группах, за исключением ИЛГ. В данной группе значения ИЛ-1 β в 2 раза выше ($2,2 \pm 0,6$ пкг/мл), чем в других группах, и имеют достоверную разницу ($p < 0,05$) с группами ВЛГ ($1,1 \pm 0,1$ пкг/мл), СС ($1,1 \pm 0,2$ пкг/мл) и ТЭЛА ($0,9 \pm 0,3$ пкг/мл; рис. 2).

На рис. 3 показано, что наиболее высокий уровень ИЛ-6 ($3,7 \pm 0,7$ пкг/мл) наблюдается у пациентов с СС; при этом различия между группой СС и другими исследуемыми группами являются достоверными ($p < 0,05$).

При оценке уровней ИЛ-8 и sCD40L в различных группах достоверных различий выявлено не было (см. табл. 3). Тем не менее необходимо отметить, что уровень ИЛ-8 имеет тенденцию к снижению у пациентов с ТЭЛА по сравнению с пациентами других подгрупп.

Проводя анализ содержания ФНО- α у пациентов разных групп можно сделать вывод, что средние значения данного параметра у пациентов с различными формами ВЛГ существенного различия не имеют, в то время как у



ЛОДОЗ
бисопролол / гидрохлортиазид
2,5 - 5 - 10 мг / 6,25 мг

Сочетание рождает гармонию

- Уникальная высокоэффективная комбинация бисопролола и низкой дозы диуретика
- Высокий уровень безопасности – доказанная метаболическая нейтральность
- Положительное влияние на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией



NYCOMED

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд № ЛС-001912 от 18.08.2006. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.bisoprolol.ru, www.nycomed.ru.

Таблица 1. Тяжесть СН по классификации NYHA

Группа	Функциональный класс			
	I	II	III	IV
ИЛГ	2	7	4	3
ВЛГ	11	20	2	2
СС	1	10	-	1
ХОБЛ	8	2	-	1
ТЭЛА	2	8	2	-

Таблица 2. Уровень высокочувствительного СРБ

Показатель	Норма	ИЛГ	ВЛГ	СС	ХОБЛ	ТЭЛА
вЧСРБ, мг/л	<3	2,8±0,6	3,7±0,5	4,2±0,9	5,6±1,2	2,4±0,9

Рис. 1. Уровень СРБ в сыворотке крови (в мг/л).

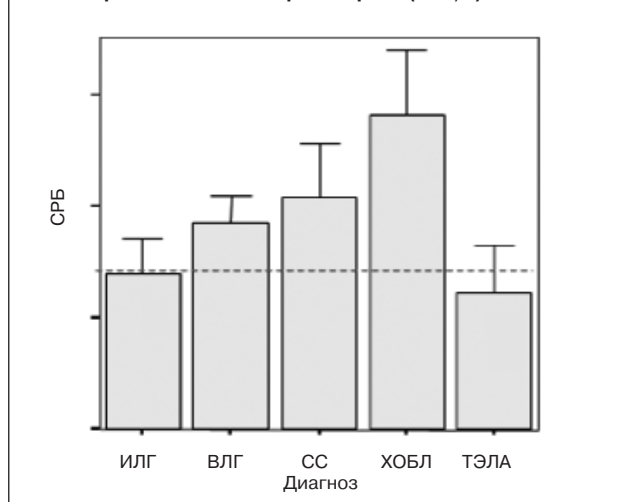
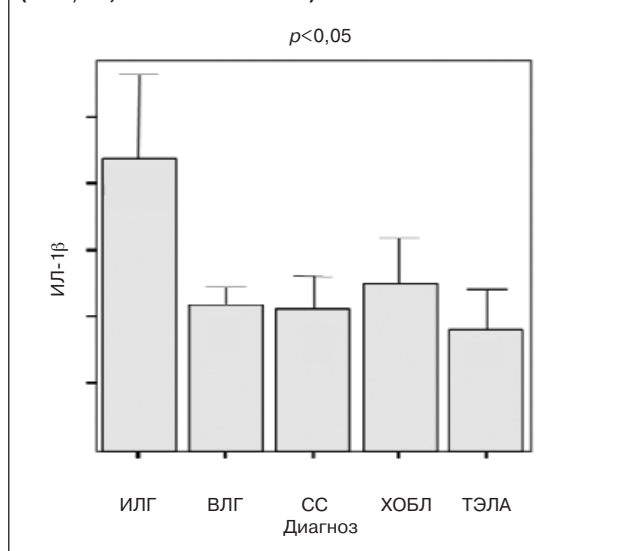


Рис. 2. Уровень ИЛ-1β в плазме крови (в пкг/мл; пояснение в тексте).



пациентов с ИЛГ наблюдается достоверно ($p < 0,05$) более высокий ($2,0 \pm 0,2$ пкг/мл) уровень данного показателя по отношению к группам ХОБЛ ($1,2 \pm 0,1$ пкг/мл) и ТЭЛА ($1,2 \pm 0,1$ пкг/мл; см. табл. 3 и рис. 4).

При исследовании фракталкина достоверных различий между исследуемыми группами по данному параметру не выявлено. Также в группах наблюдается разброс значений по фракталкину. Самый большой разброс отмечен в группе ИЛГ, где его значения колеблются от 0,012 до 60,0 нг/мл, и в группе ТЭЛА – от 0,02 до 30,7 нг/мл. В группе ХОБЛ разброс составил от 0,01 до 6,4 нг/мл, а в группе СС разброс значений был значительно ниже, чем в остальных группах, – от 0,02 до 1,4 нг/мл. Также необходимо отметить, что наиболее высокие значения уровня фракталкина наблюдаются у па-

Рис. 3. Уровень ИЛ-6 в плазме крови (в пг/мл; пояснение в тексте).

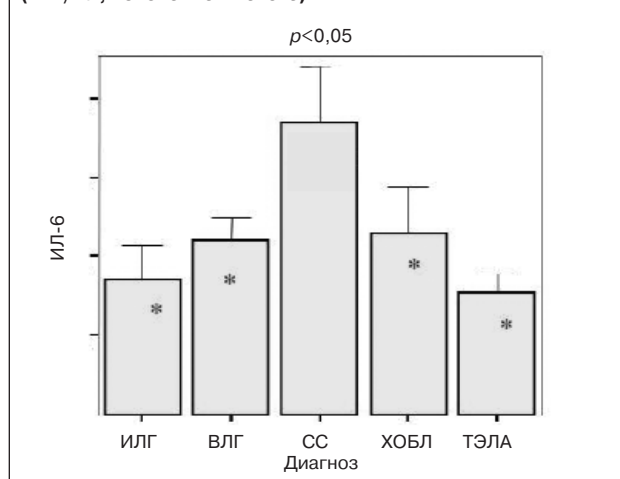
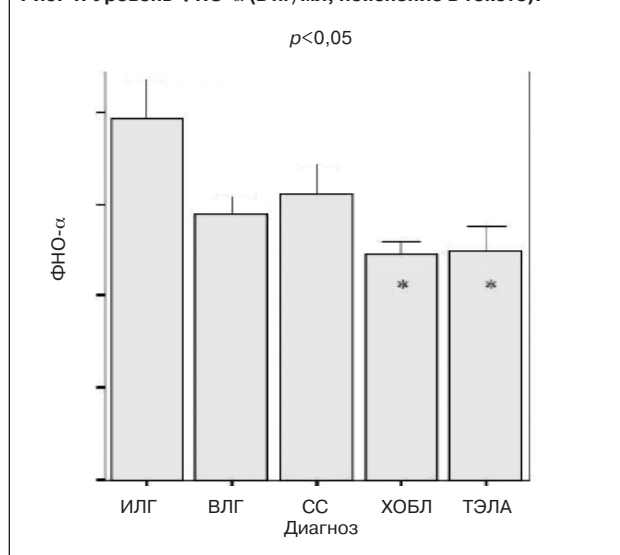


Рис. 4. Уровень ФНО-α (в пг/мл; пояснение в тексте).



циентов с ИЛГ. Так, у 25% пациентов с ИЛГ уровень фракталкина составил от 0,3 до 60 нг/мл, в то время как в других группах значения были значительно ниже и попадали в данный диапазон лишь у 8,3–9,0% пациентов.

Обсуждение

Несмотря на активные исследования патогенеза ЛГ, детали процесса, приводящего к развитию гипертрофии средней оболочки артерий, пролиферации интимы и фибротических изменений, утолщению адвентиция и развитию периваскулярных инфильтратов дистальных легочных артерий, остаются неизвестными [1]. Вероятнее всего, ЛГ – многофакторный процесс и нельзя выделить какой-либо одной причины развития патологических изменений.

Основные механизмы, приводящие к повышению сопротивления легочных сосудов, включают в себя вазоконстрикцию, ремоделирование сосудистой стенки, проявляющееся как пролиферативными, так и обструктивными изменениями, и тромбообразование [9].

В последнее время было продемонстрировано, что важным патогенетическим компонентом ЛГ является активация воспалительных процессов. Наиболее ярко это выражено у пациентов с ЛГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани, включая СС, системную красную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, полимиозит и др. В некоторых работах было продемонстрировано, что применение противовоспалительной терапии (циклофосфамид и глюкокортикостероиды) на фоне системной красной волчанки и смешанного заболевания соединительной ткани приводило к улучше-

Таблица 3. Содержание цитокинов в периферической крови (пояснение в тексте)

Показатель	ИЛГ	ВЛГ	СС	ХОБЛ	ТЭЛА
ИЛ-1β, пкг/мл	2,2±0,6	1,1±0,1	1,1±0,2	1,2±0,3	0,9±0,3
ИЛ-6, пкг/мл	1,7±0,4	2,2±0,3	3,7±0,7	2,3±0,6	1,5±0,2
ИЛ-8, пкг/мл	13,1±3,0	11,5±0,6	13,9±1,5	11,5±1,0	8,9±1,1
ФНО-α, пкг/мл	2,0±0,2	1,4±0,1	1,6±0,2	1,2±0,1	1,2±0,1
sCD40L, нг/мл	1,0 0,6; 3,0	1,1 0,5; 2,1	1,0 0,4; 2,1	0,9 0,5; 2,0	1,1 0,4; 2,6
Фрактактин, пкг/мл	40 20; 200	20 10; 30	20 20; 30	10 10; 30	30 20; 50

нию течения ЛГ у некоторых пациентов [10, 11]. При этом необходимо учитывать, что в указанных работах в исследование было включено небольшое количество пациентов, недостаточное для формирования окончательного заключения.

Как известно, СРБ является маркером воспаления и повреждения тканей. При этом СРБ рассматривается как независимый фактор риска кардиоваскулярной патологии [12], включая системную гипертензию [13]. Также известно, что при ХОБЛ, ключевым патогенетическим компонентом которой является воспалительный процесс, отмечается повышение СРБ, уровень которого коррелирует с активностью заболевания. Несмотря на то что СРБ неспецифичен именно для ХОБЛ, этот параметр является наиболее часто определяемым лабораторным маркером активности воспалительного процесса при ХОБЛ в клинической практике [14]. Необходимо учитывать, что при ЛГ СРБ имеет и самостоятельное патогенетическое значение. Показано, что он напрямую оказывает влияние на эндотелиальные клетки, снижая экспрессию NO-синтазы и повышая высвобождение эндотелина-1 [15, 16].

В нашем исследовании уровень СРБ был достоверно выше ($p < 0,05$) в группе ХОБЛ ($5,6 \pm 1,2$ мг/л) по сравнению с группами ИЛГ ($2,8 \pm 0,6$ мг/л) и ТЭЛА ($2,4 \pm 0,9$ мг/л; см. рис. 1). Оценивать уровень СРБ у пациентов с СС (также превышающий пределы нормальных значений) необходимо с крайней осторожностью, так как все эти больные в момент проведения исследования находились на поддерживающей терапии системными глюкокортикостероидами (5 мг в пересчете на преднизолон), что, несомненно, снижало уровень маркеров воспаления. Интересно отметить тот факт, что ранее при исследовании уровня СРБ у пациентов с ХОБЛ с наличием и отсутствием ЛГ было выявлено, что уровень сывороточного СРБ был значительно выше при присоединении ЛГ к ХОБЛ (3,6; 1,4, 13,0 и 1,8; 0,8, 2,8 мг/л соответственно; $p = 0,034$) [17].

Несмотря на то что СРБ является часто определяемым параметром, в настоящее время практически отсутствуют данные о его концентрации при различных формах ЛГ [18]. Чем является высокий уровень СРБ при ЛГ и ХОБЛ – суммацией продукции данного белка, вызванной наличием ЛГ и ХОБЛ (при этом необходимо учитывать, что при ИЛГ значения

СРБ не вышли за пределы нормальных значений), или свидетельством того, что у пациентов с ЛГ, развившейся на фоне ХОБЛ, имеет место отдельный воспалительный фенотип, требующий и отдельного подхода к терапии – в настоящее время остается неясным. Для ответа на этот вопрос нужны дополнительные исследования в данном направлении.

При исследовании концентрации ИЛ-1β выявлено, что в группе ИЛГ значения ИЛ-1β достоверно выше ($2,2 \pm 0,6$ пкг/мл), чем в группах ВЛГ ($1,1 \pm 0,1$ пкг/мл), СС ($1,1 \pm 0,2$ пкг/мл) и ТЭЛА ($0,9 \pm 0,3$ пкг/мл; см. рис. 2).

Это совпадает с наблюдениями других авторов, которые продемонстрировали, что при сравнении концентраций ИЛ-1β в сыворотке периферической крови 29 пациентов с ИЛГ, которым планировалась пересадка легких, 9 пациентов с ЛГ на фоне ХОБЛ и 15 здоровых пациентов при ИЛГ отмечалось значимое повышение уровня ИЛ-1β (118 ± 36 ; 3 ± 1 ; и 3 ± 1 пкг/мл соответственно; $p < 0,001$). Интересно отметить тот факт, что при выраженных различиях в содержании этих цитокинов уровни ФНО-α в описанных группах достоверно не различались [19]. В нашей же работе

ПРЯМОЙ ИНГИБИТОР РЕНИНА (ПИР)

ПЕРВЫЙ И
ЕДИНСТВЕННЫЙ
ПРЯМОЙ
ИНГИБИТОР РЕНИНА¹

- **НОВОЕ СЛОВО В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ¹**
- **ПАЦИЕНТУ С АГ И ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ²**
- **КОНТРОЛИРУЕМ ДАВЛЕНИЕ И ЗАЩИЩАЕМ ПОЧКИ³⁻⁵**



Расилез
алискирен

**ПРИВЕРЖЕННОСТЬ
ИННОВАЦИЯ
РЕЗУЛЬТАТ**

РАСИЛЕЗ/RASILEZ®. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. Лекарственная форма. Аликсирен. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 300 мг. **Показания.** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** 150 или 300 мг 1 раз в сутки в виде монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к алискирену или к любому из компонентов препарата. Эффективность и безопасность применения Расилеза у детей и подростков в возрасте до 18 лет, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (креатинин ≥ 150 мкмоль/л для женщин и ≥ 177 мкмоль/л – для мужчин) и/или показатель клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), с нефротическим синдромом, реноваскулярной гипертензией и при проведении регулярной процедуры гемодиализа, а также с нарушениями функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не установлены. **Предостережения.** Не рекомендуется одновременное применение с циклоспорином. Расилез не следует назначать при беременности и женщинам, планирующим забеременеть. При наступлении беременности в период лечения Расилезом прием препарата следует немедленно прекратить. В начале терапии препаратом у пациентов в редких случаях отмечалось развитие гипотензии. У пациентов со сниженным ОЦК и/или гипонатриемией лечение должно проводиться под тщательным медицинским наблюдением. С осторожностью назначать больным со стенозом почечных артерий. **Взаимодействие.** Одновременное применение вместе с фurosимидом должно осуществляться под медицинским наблюдением в связи со снижением максимальной концентрации (С_{max}) фurosимидна на 43%. Совместное применение с кетоконазолом, аторвастатином и верапамиллом увеличивает С_{max} Расилеза не более, чем в 2 раза, что соответствует двойной терапевтической дозе, которая была признана безопасной в контролируемых клинических исследованиях. То, изменение дозы Расилеза при совместном применении с кетоконазолом, аторвастатином и верапамиллом не требуется. Не рекомендуется применять Расилеза одновременно с циклоспорином. С осторожностью назначать Расилез вместе с лекарственными средствами, способными повышать концентрацию калия в крови. **Побочное действие.** Часто: диарея. Иногда: сыпь. Редкие серьезные нежелательные явления: ангионевротический отек. Изменения лабораторных показателей: снижение уровня гемоглобина и гематокрита, повышение в плазме крови концентрации калия. При применении в клинической практике отмечались следующие нежелательные эффекты (частота которых не установлена): периферические отеки. **Форма выпуска.** 14, 28 таблеток в упаковке, 150, 300 мг. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению. **НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ**

Ссылки:

1. Чазова И. Е. et al. Прямой ингибитор ренина алискирен – инновационная стратегия антигипертензивной терапии. Consilium Medicum 2009; 11(1):9-14.
2. Prescott MF et al. Antihypertensive efficacy of the direct renin inhibitor aliskiren when added to hydrochlorothiazide in patients with extreme obesity and hypertension. J Am Coll Cardiol 2007; 49(Suppl A):370A P-1014-169.
3. Uresin Y, et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2007; 8:190-198.
4. Andersen K et al. Comparative efficacy and safety of Aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month randomized, double-blind trial. Journal of Hypertension 2008, 26:589 – 599.
5. Parving H-H et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2008; 358:2433-2446.

NOVARTIS

ООО «НОВАРТИС ФАРМА»
115035, РОССИЯ, Москва, Садовническая ул., д. 82, стр. 2

Регистрационное удостоверение. ЛСР-003813/08
На правах рекламы

при анализе содержания ФНО- α у пациентов с разными формами ЛГ можно сделать вывод, что у пациентов с ИЛГ наблюдается достоверно ($p < 0,05$) более высокий ($2,0 \pm 0,2$ пкг/мл) уровень данного показателя по отношению к группам ХОБЛ ($1,2 \pm 0,1$ пкг/мл) и ТЭЛА ($1,2 \pm 0,1$ пкг/мл; см. рис. 4), притом что группы ВЛГ значимо друг от друга не отличались. Различия в результатах исследований могут быть объяснены малым количеством наблюдений в опубликованных работах, так как ИЛГ является достаточно редкой патологией. Также возможны отличия, обусловленные использованием лабораторных наборов с различной чувствительностью для определения цитокинов (что, кстати, делает невозможным прямое количественное сравнение уровней цитокинов в разных работах).

Несмотря на терапию системными глюкокортикостероидами, нами показано, что наиболее высокий уровень ИЛ-6 ($3,7 \pm 0,7$ пкг/мл) наблюдается у пациентов с СС (см. рис. 3); при этом различия между группой СС и другими исследуемыми группами являются достоверными ($p < 0,05$). Эти наблюдения совпадают с работами ряда авторов, которые рассматривают ИЛ-6 и RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted) при ЛГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, даже в качестве возможной мишени для терапевтического воздействия [20].

Процессы воспаления и ремоделирования сосудистой стенки не являются раздельными, они дополняют друг друга, приводя к формированию клинической картины ЛГ. Как известно, при развитии ЛГ вокруг плексиформных поражений обнаруживаются Т- и В-лимфоциты, а также дендритные клетки. В случае ИЛГ были выявлены воспалительные инфильтраты в участках плексиформных изменений у пациентов с тяжелыми формами заболевания [21]. Поэтому в ряду провоспалительных факторов все большее внимание уделяется гемокинам, среди которых при ИЛГ наибольший интерес вызывает фракталкин. Таким образом, его особенность состоит в том, что фракталкин (единственное СХЗС – соединение, известное в настоящее время) существует в двух формах – фиксированной и растворимой. В первом случае он экспрессирован на мембране эндотелиальных и эпителиальных клеток и служит в качестве молекулы адгезии. При отсоединении от мембраны клетки фракталкин проявляет активность как хемоаттрактант (в первую очередь для моноцитов и Т-лимфоцитов).

Как известно, приток лейкоцитов зависит от инициального захвата, роллинга, диапедеза клеток через эндотелий и миграции в зону воспаления. Ряд авторов продемонстрировали, что фракталкин не только увеличивает активацию лейкоцитов, но, в отличие от других гемокинов, влияет на каждый этап каскада лейкоцитарной адгезии [22].

В нашей работе при исследовании фракталкина достоверных различий между исследуемыми группами по данному параметру выявлено не было. Необходимо отметить, что наиболее высокие значения уровня фракталкина наблюдаются у пациентов с ИЛГ (см. табл. 3). Важно отметить тот факт, что из 51 человека, включенного в исследование, определяемый ($\geq 0,15$ нг/мл) уровень фракталкина оказался всего у 14 пациентов, из них 7 (50%) входили в группу пациентов с ИЛГ. При этом у 25% пациентов с ИЛГ уровень фракталкина составлял от 0,3 до 60 нг/мл, в то время как в других группах значения были значительно ниже и попадали в данный диапазон лишь у 8,3–9,0% пациентов. Необходимо отметить, что повышение фракталкина у пациентов прямо коррелировало ($r = 0,6$; $p < 0,01$) с уровнем такого маркера воспаления, как ФНО- α . Этот факт является примечательным, так как в ряде работ ранее было показано, что экспрессия связанного с мембраной фракталкина индуцируется на эндотелиальных клетках провоспалительными цитокинами, такими как интерферон- γ , интерлейкин-1 β и ФНО- α [23]. Также гладкомышечные клетки при участии металлопротеиназы высвобождают растворимую форму фракталкина, который служит в данном случае хемоаттрактантом. Эти процессы усиливаются при наличии в среде интерферона- γ и ФНО- α [24].

Таким образом, учитывая полученные нами данные, можно предположить, что фракталкин может выступать

не только в качестве еще одного маркера активности воспалительного процесса, но и важного фактора патогенеза ЛГ. Дальнейшие работы требуются для того, чтобы определить возможность использования фракталкина как мишени для терапевтического воздействия при ИЛГ. Это является актуальной задачей, так как в настоящее время уже получены данные, что ряд соединений (например, ресвератрол) снижает экспрессию фракталкина на эндотелиальных клетках, индуцированную ФНО- α [25].

В результате проведенных нами исследований можно заключить, что в патогенезе ЛГ важная роль отводится воспалительным механизмам (повышение ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , СРБ, фракталкина). При этом характеристики воспалительного процесса при ИЛГ отличаются от таковых при ассоциированных формах ЛГ (увеличение уровня ИЛ-1 β и ФНО- α при ИЛГ, ИЛ-6 при СС и СРБ при ХОБЛ, тенденция к увеличению уровня фракталкина при ИЛГ). Можно предположить на этом основании, что фенотипы воспаления при ИЛГ и ассоциированных формах ЛГ различаются, и дальнейшие работы должны продемонстрировать возможность использования этих различий для дифференциальной диагностики различных форм ЛГ и выработки дифференцированных подходов к терапии ЛГ.

Литература

- Galie N, Hoeper M, Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–63.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30 (1): 104–9.
- Thabut G, Davriat G, Stern JB et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127 (5): 1531–6.
- Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113 (16): 2011–20.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (9): 1023–30.
- Dorfmüller P, Perros F, Balabanian K et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003; 22: 358–63.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–23.
- Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2007; 6 (6); Прил. 2.
- Humbert M, Morrell NW, Archer SL et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S13–S24.
- Sanchez O, Sitbon O, Ja X et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 130 (1): 182–9.
- Jais X, Launay D, Yaici A et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (2): 521–31.
- Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96–102.
- Lakoski SG, Cushman M, Palmas W et al. The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1869–74.
- Patel AR, Hurst JR, Wedzicha JA. The potential value of biomarkers in diagnosis and staging of COPD and exacerbations. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31 (3): 267–75.
- Venugopal SK, Devaraj S, Yubanna I et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439–41.
- Verma S, Li SH, Badiwala MV et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890–96.
- Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130 (2): 326–33.
- Heresi G, Dweik R. Biomarkers in pulmonary hypertension. *PVRI review.* 2010; 2 (1): 12–6.
- Humbert M, Monti G, Brenot F et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 (5): 1628–31.
- Amaral R, Seraga, Sabar M et al. Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted chemokine and interleukin-6 in rheumatic pulmonary hypertension, targets for therapeutic decisions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 853–58.
- Tuder RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and element of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994; 144: 275–85.
- Fong AM, Robinson LA, Streeber DA, et al. Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow. *J Exp Med* 1998; 188: 1413.
- Garcia GE, Xia Y, Chen S, et al. NF- κ B-dependent fractalkine induction in rat aortic endothelial cells stimulated by IL-1 β , TNF- α , and LPS. *J Leukoc Biol* 2000; 67 (4): 577–84.
- Ludwig A, Berkhout T, Moores K et al. Fractalkine is expressed by smooth muscle cells in response to IFN- γ and TNF- α and is modulated by metalloproteinase activity. *J Immunol* 2002; 168 (2): 604–12.
- Moon SO, Kim W, Sung MJ et al. Resveratrol suppresses tumor necrosis factor- α -induced fractalkine expression in endothelial cells. *Mol Pharmacol* 2006; 70 (1): 112–9.

Эффективная антигипертензивная терапия у больных с метаболическим синдромом

В.Б.Мычка, Н.В.Блинова, И.Е.Чазова

Отдел системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава (ген. директор – академик РАН Е.И.Чазов)

Резюме

Блокаторы кальциевых каналов являются одним из наиболее часто используемых классов гипотензивных средств, которые доказали не только свою высокую антигипертензивную активность, но и выраженные органопротективные свойства. В открытом исследовании, проводимом в отделе системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РК НПК Росздрава, оценивались эффективность применения представителя группы БКК III поколения – амлодипина, а также его влияние на показатели углеводного, липидного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. В результате амлодипин продемонстрировал выраженное антигипертензивное действие, а также доказал свою метаболическую нейтральность. Эти свойства препарата являются приоритетными в выборе антигипертензивных средств для лечения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, блокаторы кальциевых каналов, амлодипин.

Effective antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome

V.B.Mychka, N.V.Blinova, I.E.Chazova

Department of Systemic Hypertensions, A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Russian Agency for Health Care

Summary

Calcium channel blockers (CCBs) are one of the most commonly used classes of antihypertensive agents that have shown not only their high antihypertensive activity, but also marked organ-protective properties. The open-label study conducted at the Department of Systemic Hypertensions, A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, evaluated the efficacy of amlodipine, a representative of a group of third-generation CCBs, and its effect on carbohydrate and lipid metabolic parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. As a result, amlodipine demonstrated a significant anti-hypertensive activity and proved its metabolic neutrality. These properties of the drug are of priority in choosing antihypertensive agents to treat essential hypertension in patients with metabolic syndrome or diabetes mellitus.

Key words: essential hypertension, metabolic syndrome, calcium channel blockers, amlodipine.

Сведения об авторах

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., руководитель отдела системных гипертензий ИКК им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития.

Мычка Виктория Борисовна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития

Блинова Н.В. – сотрудник отдела системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных симптомов и проявлений метаболического синдрома (МС). Значительная роль в патогенезе АГ при МС принадлежит инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ). Связь ГИ и АГ настолько очевидна, что еще у здоровых лиц с ГИ можно в скором времени прогнозировать развитие АГ [1].

В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС. На ранних стадиях развития АГ повышенная активность СНС вторично может индуцировать ИР [2]. При длительном течении АГ приводит к хроническому снижению периферического кровотока вследствие повышенного общего периферического сосудистого сопротивления. Это снижает утилизацию глюкозы тканями, что влечет за собой компенсаторную ГИ, а затем и ИР. Результаты ряда контролируемых исследований по определению ИР эугликемическим инсулиновым клэмп-тестом у больных эссенциальной АГ выявили снижение чувствительности периферических тканей к инсулину даже у больных без ожирения [3].

Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку, как говорилось выше, она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома. При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный и липидный обмен. Наряду с высокой гипотензивной эффективностью и выраженными органопротективными свойствами лекарственные средства должны быть как минимум метаболически нейтральными, еще лучше, если они будут обладать положительными свойствами: снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Недопустимо применение препара-

тов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Кроме того, необходимо помнить, что главной задачей антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней артериального давления (АД), а для больных высокого и очень высокого риска, к которым и относятся больные с МС и сахарным диабетом (СД), эти цифры не должны быть выше 130/80 мм рт ст.

Для достижения этих целей у больных с МС рекомендовано использовать следующие группы лекарственных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов (БКК), β -блокаторы, диуретики и препараты центрального действия.

БКК являются одним из наиболее часто используемых классов гипотензивных средств. Отличительной чертой этих препаратов является их метаболическая «нейтральность», а для некоторых представителей этого класса лекарственных средств показано даже их положительное действие на состояние липидного обмена. Эффективность и безопасность применения БКК у больных с МС и СД типа 2 доказаны в ряде крупных многоцентровых исследований [4, 5]. Подтверждением этому служат работы как экспериментального, так и клинического характера. На животных моделях (при стрептозининдуцированной гипертензии у крыс) показано, что БКК предотвращают гипертензию и брадикардию, также достоверно уменьшают гипертриглицеридемию [6]. Установлено, что в эксперименте амлодипин повышает чувствительность к инсулину [7]. Положительное влияние этого класса препаратов на чувствительность к инсулину установлено в клиническом исследовании, когда их сравнивали с

Рис. 1. Динамика СМАД на фоне терапии амлодипином: дневные часы (n=20).

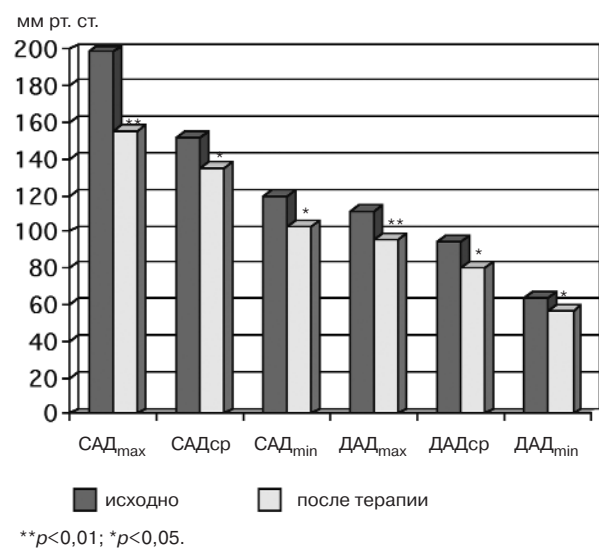
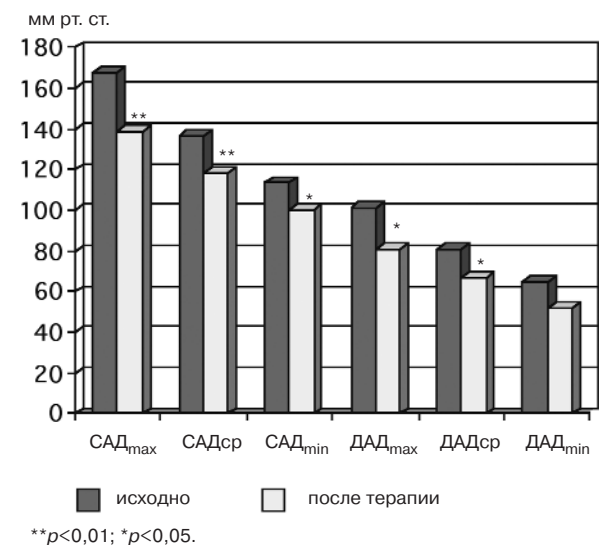


Рис. 2. Динамика СМАД на фоне терапии амлодипином: ночные часы (n=20).



ИАПФ эналаприлом у пациентов с АГ. Так, 46 пациентов с мягкой и умеренной АГ были разделены на 2 группы после 2-недельного приема плацебо. Одна группа находилась на лечении эналаприлом в дозе 5–40 мг/сут, другая – амлодипином (2,5–10 мг/сут). Чувствительность к инсулину определяли с помощью зугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста. После 16 нед лечения установлено, что оба препарата в одинаковой степени снижали АД, повышали чувствительность к инсулину. Кроме того, на фоне лечения амлодипином снижался исходно повышенный уровень липидов низкой плотности [8]. Сравнительное исследование эффективности амлодипина и фозиноприла у больных СД типа 2 и АГ проведено также в исследовании FASSET. Установлено, что терапия амлодипином и фозиноприлом в одинаковой степени влияла на углеводный и липидный обмен, но применение амлодипина приводило к более выраженному снижению систолического АД (САД).

Амлодипин является одним из наиболее известных и широко применяемых БКК дигидропиридинового ряда. Принципиальное отличие амлодипина заключается в том, что он обладает дополнительными свойствами, связанными с особенностями фармакодинамики, которые позволяют отнести его к БКК III поколения. Для последних характерен особый механизм связи со специфиче-

Рис. 3. Динамика показателей углеводного обмена на фоне терапии амлодипином больных СД типа 2 (n=20).

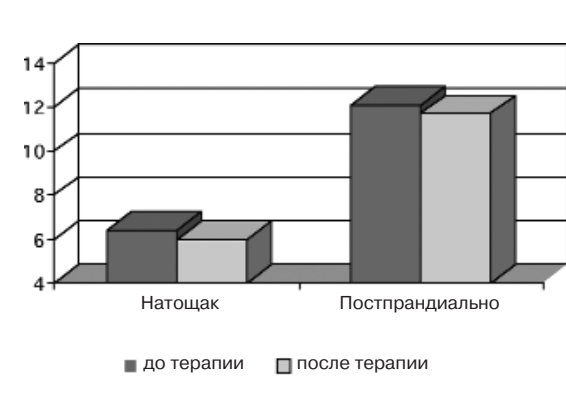
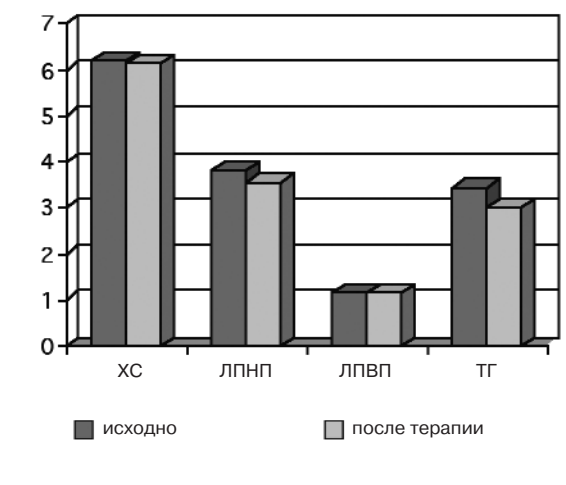


Рис. 4. Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии амлодипином больных СД типа 2 (n=20): ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды



скими высокоаффинными участками кальциевых каналов и длинный период действия. Амлодипин имеет длительный период полувыведения, который колеблется, по данным разных авторов, от 34 до 55 ч [9]. Этот показатель варьирует вследствие ряда причин, например возраста, наличия АГ, длительности приема препарата. В то же время почечная недостаточность существенно не влияет на период полувыведения препарата. Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови составляет от 6 до 12 ч. Для амлодипина характерны медленное начало действия вследствие его выраженной «продолжительности» и очень большая продолжительность гипотензивного эффекта, который сохраняется в течение 24 ч и более. Благодаря этому свойству отпадает необходимость в создании ретардных форм препарата. При исследовании «следового» действия амлодипина установлено, что в течение 6 дней после отмены препарата происходило постепенное повышение уровня АД, которое, тем не менее, даже к исходу этого срока оставалось ниже исходного, а частота сердечных сокращений достоверно не менялась как на фоне приема препарата, так и после его отмены [10]. Таким образом, очевидно, что данный препарат полностью лишен такого неприятного эффекта, как «синдром отмены». Важно отметить, что при длительном (до 1 года и более) применении препарата толерантность к нему не возникала. В качестве гипотензивного средства амлодипин назначается в дозе 5–10 мг 1 раз в сутки. Монотерапия препаратом эффективна у 60–70% больных с мягкой и умеренной АГ. При необходимости он отлично сочетается с β-блокаторами, ИАПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Благодаря наличию особых свойств препарата и его преимуществ перед другими представителями БКК, амлодипин широко используется в кардиологической практике. В нашей стране также есть большой опыт применения амлодипина у больных АГ с метаболическими нарушениями. Так, в отделе системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РК НПК Росздрава проведено исследование с применением амлодипина у больных АГ и СД типа 2, целью которого являлось оценить антигипертензивную эффективность монотерапии амлодипином и изучить его влияние на показатели углеводного, липидного обмена и ИР у данной категории больных [11].

В исследовании участвовали пациенты с СД типа 2 и мягкой или умеренной АГ. У всех пациентов отмечалось наличие ожирения той или иной степени. В течение 24 нед пациенты находились на терапии амлодипином в дозе 5–10 мг/сут.

Терапия амлодипином привела к значительному и достоверному снижению всех исходно повышенных показателей суточного мониторирования АД (СМАД; рис. 1, 2). В дневное время суток достоверно снизились показатели среднего, максимального и минимального АД, как САД, так и диастолического (ДАД). В ночные часы также произошло существенное снижение среднего, максимального, минимального САД и ДАД. На фоне терапии амлодипином снизились показатели нагрузки САД, ДАД и среднего АД в дневные и ночные часы. Показатели вариабельности САД, ДАД и среднего АД в дневное и ночное время суток также значимо уменьшились. Суточный индекс (СИ) САД, ДАД и среднего АД на фоне проводимого лечения достоверно увеличился ($p < 0,05$). Подавляющее большинство пациентов до терапии амлодипином по СИ относилось к группе non-dippers, т.е. у них отсутствовало достаточное снижение АД в ночное время, что является характерным нарушением суточного профиля АД для больных СД и дополнительным фактором риска развития мозгового инсульта и инфаркта миокарда. В результате лечения СИ стал соответствовать определению «dipper». Нормализация этого показателя на фоне терапии амлодипином является важным позитивным результатом. Наши данные о высокой антигипертензивной эффективности амлодипина согласуются с результатами многочисленных исследований.

На фоне терапии амлодипином не отмечено достоверной динамики показателей глюкозы в сыворотке крови как натощак, так и после приема пищи, хотя и отмечалась тенденция к улучшению этих показателей (рис. 3). Также не выявлено достоверных

изменений в уровне инсулина и С-пептида. Показатели липидного обмена на фоне терапии амлодипином достоверно не изменились по сравнению с показателями до начала терапии (рис. 4). Масса тела и антропометрические показатели также оставались на прежнем уровне.

Лечение амлодипином хорошо переносилось, не было отмечено побочных эффектов или нежелательных явлений.

Суммируя результаты исследования, нужно отметить, что монотерапия амлодипином мягкой и умеренной АГ у больных СД типа 2 привела к снижению АД до целевого уровня, принятого для этой категории больных, – 130/80 мм рт. ст. – в 70% случаев. Это сопровождалось значительным улучшением суточного профиля АД, снижением вариабельности в течение суток.

Показатели углеводного, липидного обмена и чувствительности тканей к инсулину достоверно не изменились, хотя отмечалась явная тенденция к их улучшению. По данным литературы, известно, что в ряде исследований выявлялось улучшение показателей липидного или углеводного обмена и даже чувствительности тканей к инсулину на фоне терапии амлодипином.

В дополнение к выраженному гипотензивному действию, метаболическая нейтральность амлодипина служит основанием для его предпочтительного применения при лечении больных АГ с метаболическими нарушениями, в частности при МС и СД как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими классами гипотензивных средств. При необходимости он успешно сочетается с β -блокаторами и ИАПФ.

Тенокс[®]
таблетки по 5 мг и 10 мг амлодипин



**ТЕНОКС КЛИНИЧЕСКИ ЭКВИВАЛЕНТЕН
ОРИГИНАЛЬНОМУ АМЛОДИПИНУ.
ДОКАЗАНО В СРАВНИТЕЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ**^{1, 2}

1. Makowiecka-Ciesla M, Januszewicz A, Takarjky A et al. No difference in efficacy and safety profile between amlodipine maleate and amlodipine besylate in hypertensive patients. *Kardiol Pol* 2002; 57:11-124.
2. Bohn M, Janin M, Ruzyllo W. Comparison of efficacy and safety between amlodipine maleate and amlodipine besylate in patients with stable angina pectoris. *Kardiol Pol* 2002; 57:11-66.

РАИФ/групп. 07/2010. Вилья. 2010-12/817

Показания и применение: артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими антигипертензивными средствами); стабильная и вазоспастическая стенокардия. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина; тяжелая артериальная гипотензия; коллапс, кардиогенный шок; беременность и период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы.** Внутрь, начальная доза для лечения артериальной гипертензии и стенокардии составляет 5 мг препарата один раз в сутки. Доза максимально может быть увеличена до 10 мг однократно в сутки. При стенокардии напряжения и вазоспастической стенокардии – 5-10 мг в сутки, однократно. Для профилактики приступов стенокардии – 10 мг/сут. Не требуется изменение дозы при одновременном

назначении с диуретиками, β -блокаторами, ингибиторами АПФ. **Побочные явления:** Пациенты в основном хорошо переносят амлодипин. Побочные явления в основном носят слабый и переходящий характер. Среди них могут отмечаться головная боль, периферический отек лодыжек, сердцебиение, головокружение, сонливость, утомляемость, боль в животе, тошнота. **Упаковка:** 30 таблеток в блистерной упаковке.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д.13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж
Тел.: (495) 739 66 00. Факс: (495) 739 66 01. E-mail: info@krka.ru www.krka.ru



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

Назначение БКК показано данной категории больных еще из-за их выраженного органопротективного действия, доказанного в ряде клинических и экспериментальных исследований [12]. Выявлено, что назначение амлодипина приводит к уменьшению массы миокарда левого желудочка. Кроме того, установлено положительное действие амлодипина на функцию эндотелия, исходно нарушенную у больных АГ, СД и с МС [13]. В основе антиатерогенного действия амлодипина лежат выраженные антиоксидантные свойства препарата [14]. Амлодипин снижает окисление липопротеидов низкой плотности и образование свободных радикалов, необходимых для проникновения атерогенных липидов в сосудистую стенку, что замедляет формирование атеросклеротической бляшки и прогрессирование атеросклероза. Еще один из возможных механизмов антиатерогенного действия БКК обусловлен уменьшением перегрузки клеток ионами кальция, что блокирует структурную перестройку сосудистой стенки [15].

Так, в исследовании PREVENT у больных, принимавших амлодипин, выявлено значительное уменьшение толщины слоя интимы-медии сонных артерий в среднем на 0,033 мм, тогда как в группе плацебо наблюдалось увеличение ее толщины на 0,0126 мм ($p=0,007$) [16]. Это, вероятно, оказало влияние на снижение прогрессирования атеросклероза, выявляемое с помощью ультразвукографии в группе амлодипина. Анализ клинических данных в ходе исследования показал снижение риска всех сердечно-сосудистых осложнений на 31% у больных, принимавших амлодипин.

Антиатеросклеротическое действие амлодипина также подтверждено в исследовании CAPARES, в котором оценивали его влияние на частоту развития рестенозов у больных с ишемической болезнью сердца после коронарной ангиопластики по сравнению с плацебо. В группе пациентов, принимавших амлодипин, необходимость проведения повторных операций реваскуляризации была на 59% меньше по сравнению с плацебо [17].

В нашей стране успешно используется препарат амлодипин – Тенокс, который продемонстрировал свою высокую эффективность в крупных российских исследованиях (ЭТНА, ЭТНА-плюс).

Результаты исследования, проводимого в Саратове с применением Тенокса у больных СД типа 2 в сочетании с АГ, имеющих острый инфаркт миокарда в анамнезе, продемонстрировали уменьшение приступов стенокардии в среднем на 30% в течение 2 нед лечения, на 48% – в течение 4 нед и на 79% – в течение 8 нед терапии [18]. При проведении велоэргометрии выявлено достоверное увеличение толерантности к физическим нагрузкам, оцененное по объему выполняемой нагрузки (мощность выполняемой нагрузки увеличилась на 44%). Уменьшение частоты приступов стенокардии и повышение толерантности к физическим нагрузкам на фоне приема Тенокса позволили уменьшить дозы или даже отказаться от приема нитроглицерина. Кроме того, через 8 нед наблюдения произошло достоверное снижение уровня холестерина и

атерогенных липопротеидов, тогда как уровень антиатерогенных липидов повысился.

Таким образом, БКК дигидропиридинового ряда пролонгированного действия, в частности амлодипин, имеют несомненное преимущество для лечения АГ у больных СД, а также с МС и высоким сердечно-сосудистым риском благодаря своим позитивным метаболическим эффектам, высокой антигипертензивной активности, доказанному и выраженному антиатеросклеротическому и кардиопротективному действию.

Литература

1. Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L et al. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. *Hypertension* 1992; 20: 797–801.
2. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991; 9: 983–6.
3. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350–7.
4. Packer MO, Connor C, Gbali J et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *New Engl J Med* 1996; 335: 1107–14.
5. Dablof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95–110.
6. Yamazaki T, Komuro I, Zou Y et al. Efficient inhibition of the development of cardiac remodeling by a long-acting calcium antagonist amlodipine. *Hypertension* 1998; 31: 32–8.
7. Goyal RK. Hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: differential effects of antihypertensive agents. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 167–79.
8. Zannad F, Matzinger A, Laeche J. Throug/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens* 1996; 9: 633–64.
9. Abernethy DR. The pharmacokinetic profile of amlodipine. *Am J Cardiol* 1989; 64: 101–201.
10. Burges RA, Dodd MG, Gardiner DG. Pharmacologic profile of amlodipine. *Am J Cardiol* 1989; 64: 101–201.
11. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*. М.: Медиа Медика, 2008.
12. Zannad F, Bernaud CM, Fau R. Double-blind randomized multicentre comparibeyond in patients with mild to moderate hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 137–46.
13. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.
14. Nayler WG. *Amlodipine*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1993.
15. Fleckenstein A, Frey M, John J et al. Antihypertensive and arterial anticalcific effects of calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1D–10.
16. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *PREVENT Investigators. Circulation* 2000; 102: 1503–10.
17. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2002; 35: 592–9.
18. Железнякова Н.А., Соколова И.М. Эффективность и безопасность применения Тенокса у больных при сочетании перенесенного инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа. *Рус. мед. журн.* 2006; 14 (20): 1489–92.

*

Когнитивные нарушения у больных с артериальной гипертензией: новые данные о возможности их улучшения на фоне лечения эпросартаном

О.Д.Остроумова¹, А.В.Средняков¹, В.А.Дудаев¹, О.Б.Степура²

¹ГОУ ВПО МГМСУ; ²ГУТА КЛИНИК, Москва

Резюме

Ранее проведенные исследования показали взаимосвязь между артериальной гипертензией (АГ) и когнитивными функциями, однако этот вопрос является малоизученным. В статье представлены данные самого крупного исследования, посвященного данной проблеме, – OSCAR (открытое исследование, проведенное в 28 странах), целью которого являлась оценка влияния терапии эпросартаном на когнитивную функцию. Для оценки когнитивной функции использовали краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE). Наблюдали 42 412 больных АГ в возрасте от 50 лет в течение 6 мес. Терапия АГ включала эпросартан в моно- или комбинированной терапии в дозе 600 мг 1 раз в сутки. Применение эпросартана как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами приводило к достоверному снижению артериального давления (АД) с 161,9/93,1 до 136,1/80,8 мм рт. ст. через 6 мес ($p < 0,0001$). Общий средний балл по краткой шкале MMSE составил 27,9±2,9 в конце периода наблюдения по сравнению с 27,1±3,4 на момент включения ($p < 0,0001$). Выявлена достоверная корреляция между средним абсолютным баллом по MMSE и величиной снижения систолического АД. В конце исследования пациенты с систолическим АД менее 140 мм рт. ст. имели более выраженное улучшение по MMSE (0,88±0,01) по сравнению с теми, у кого систолическое АД было равно 140–159 мм рт. ст. (0,69±0,02; $p < 0,001$), или теми, у кого систолическое АД было 160 мм рт. ст. и более (0,38±0,05; $p < 0,0001$). Результаты исследования OSCAR доказывают, что адекватное снижение систолического АД позволяет улучшить когнитивные функции, а также подтверждают о том, что антигипертензивная терапия на основе препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, ассоциируется с особой эффективностью в церебропротекции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, систолическое артериальное давление, когнитивные функции, антигипертензивная терапия, блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Cognitive disorders in patients with essential hypertension: new evidence for the possibility of their amelioration during eprosartan therapy

O.D.Ostroumova¹, A.V.Srednyakov¹, V.A.Dudayev¹, O.B.Stepura²

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry

²GUTA Clinic, Moscow

Summary

Previous studies have shown an association between essential hypertension (EH) and cognitive functions; however, this issue is little studied. The paper gives the data of the largest study of this problem – Observational Study on Cognitive function And SBP Reduction (OSCAR), an open-label study conducted in 28 countries. Its aim was to evaluate the impact of eprosartan therapy on cognitive function. The Mini-Mental State Examination (MMSE) scale was used to assess cognitive function; 42412 hypertensive patients over 50 years of age were followed up for 6 months. Treatment of EH involved eprosartan used as mono- and combination therapy in a single daily dose of 600 mg. The use of eprosartan both alone and in combination with other drugs resulted in a significant reduction in blood pressure (BP) from 161.9/93.1 to 136.1/80.8 mm Hg following 6 months ($p < 0,0001$). The total mean MMSE score was 27.9±2.9 at the end of the follow-up versus 27.1±3.4 at baseline ($p < 0,0001$). A significant correlation was found between the mean absolute MMSE score and the magnitude of a reduction in systolic BP. At the end of the study, the patients with a systolic BP of less than 140 mm Hg showed an obvious improvement in MMSE scores (0.88±0.01) as compared with those who had a systolic BP of 140–159 mm Hg (0.69±0.02; $p < 0,001$) or those who had a systolic BP of >160 mm Hg (0.38±0.05; $p < 0,0001$). The results of the OSCAR study prove that an adequate systolic BP lowering improves cognitive function and support the existing hypothesis that antihypertensive therapy based on renin-angiotensin system blockers is associated with its special efficiency in cerebral protection.

Key words: arterial hypertension, systolic blood pressure, cognitive functions, antihypertensive therapy, angiotensin II receptor blockers.

Сведения об авторах:

Ольга Дмитриевна Остроумова – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета, а также кафедры клинической фармакологии и преподавательницы внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Алексей Викторович Средняков – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета

Виктор Алексеевич Дудаев – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета

Степура Ольга Борисовна – профессор, д-р мед. наук, заместитель директора ГУТА КЛИНИК по лечебной работе

Когнитивные функции охватывают весь диапазон психических процессов и касаются следующих вопросов:

- как человек обращает внимание на информацию о мире и собирает ее;
- как мозг сохраняет и обрабатывает эту информацию;
- как человек решает проблемы, думает и формулирует свои мысли с помощью языка;
- в конечном итоге как человек реагирует, какие выводы делает, какие поступки он совершает.

К основным пяти когнитивным функциям относят гнозис (восприятие информации), праксис (произвольное, целенаправленное двигательное действие), речь, память и интеллект [1].

Факторами, ухудшающими когнитивные функции, считают артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет, гиперлипидемию, курение, возраст и др. [2]. Хотя эта проблема является недостаточно изученной, в настоящее время главным заболеванием, обуславливающим ухудше-

ние когнитивных функций и в конечном итоге развитие сосудистой деменции, считают АГ [2].

В 3-м пересмотре российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (РМОАГ, ВНОК, 2008 г.) по этому поводу, в частности, говорится, что «в популяционных исследованиях доказана взаимосвязь величины артериального давления (АД) – с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также то, что антигипертензивная терапия может отсрочить ее появление» [3].

Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции уже было предметом изучения (вторичной целью исследования) в некоторых исследованиях: Syst-Eur, Score, PROGRESS, MOSES и др. [4–7]. Однако, как уже говорилось выше, этот вопрос находится только на стадии изучения. Поэтому результаты исследования OSCAR представляют собой особый интерес [8].

Целью исследования OSCAR – observational study on cognitive function and SBP reduction (Обсервационное ис-

следование когнитивной функции и снижения систолического АД) – являлось изучение безопасности и переносимости эпросартана, принимаемого 1 раз в сутки у большого числа пожилых пациентов с АД, набранных в 28 странах и получающих стандартное медицинское обслуживание. Исследование позволило оценить влияние блокатора рецептора ангиотензина II (БРА) эпросартана (Теветена) на изменение когнитивной функции у больных с повышенным АД.

Это было 6-месячное исследование, проведенное в 28 странах (Австралия, Бахрейн, Белоруссия, Бельгия, Венгрия, Германия, Гонконг, Греция, Иордания, Иран, Ирландия, Испания, Канада, Катар, Кувейт, Ливан, Мальта, Нидерланды, Объединенные Арабские Эмираты, Пакистан, Польша, **Россия**, Саудовская Аравия, Таиланд, Филиппины, Франция, Южная Африка и Южная Корея).

Критерии включения были разработаны таким образом, чтобы включить большое количество разных больных АД, т.е. максимально близко к реальной клинической практике. Пациентов с АД (систолическое АД – САД ≥ 140 мм рт. ст.) включали в исследование, если им потенциально можно было назначить эпросартан в дозе 600 мг/сут (они ранее либо не получали лечение, у них имела место непереносимость предыдущей антигипертензивной терапии или недостаточная эффективность текущей медикаментозной терапии). Монотерапию эпросартаном назначали с дозы 600 мг 1 раз в сутки с возможностью последующего назначения дополнительной медикаментозной терапии в случае, если через 1 мес монотерапии эпросартаном в указанной дозе снижение САД, по мнению исследователей, было недостаточным. Исследователи были абсолютно свободны в выборе препарата для дополнительной терапии, однако в протоколе исследования в качестве предпочтительного препарата был рекомендован гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут в виде фиксированной комбинации с эпросартаном. В результате монотерапию эпросартаном в начале исследования получали 51,7% больных; 28,7% пациентов начали лечение сразу с двухкомпонентной схемы, одним из препаратов в которой был эпросартан в дозе 600 мг 1 раз в сутки. Вторым препаратом у этой подгруппы в 40% случаев был диуретик, в 28% случаев – β -блокатор, а в 22% – антагонист кальция. Наконец, 19,6% больных с начала исследования получали терапию тремя и более антигипертензивными медикаментами (одним из которых был эпросартан).

Для оценки когнитивной функции использовали шкалу MMSE [9]. Эта шкала по настоящее время является главной для теста на выявление деменции. Тест проводился в начале и в конце исследования, при этом использовались валидизированные для каждой страны анкеты на родном языке.

Основными критериями эффективности в исследовании OSCAR были среднее абсолютное снижение САД и изменение балла по шкале MMSE по сравнению с показателями в начале исследования, определяемые как разница конечных и начальных показателей. Дополнительно изучали взаимосвязь между изменением САД и баллом по

MMSE. В течение всего периода наблюдения фиксировали неблагоприятные побочные реакции, оценивали их тяжесть и возможную взаимосвязь с препаратом.

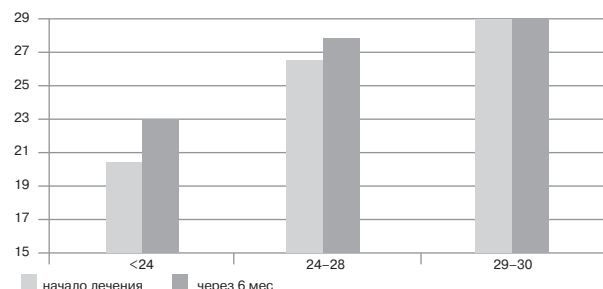
В общей сложности в исследование, стартовавшее 14 октября 2003 г., были включены 42 412 пациентов (!). Визиты окончания исследования были завершены 15 сентября 2006 г. Средняя продолжительность исследования составила 183 дня (от 60 до 309 дней). На момент начала терапии эпросартаном средняя величина САД/диастолического АД (ДАД) составила $161,9 \pm 12,9/93,1 \pm 8,8$ мм рт. ст., документально подтвержденный прием антигипертензивной терапии в прошлом отмечен в 79% случаев, а 21% пациентов ранее не принимали антигипертензивных медикаментов. Из тех больных, кто ранее уже получал антигипертензивную терапию, 44% находились на монотерапии, 23% ранее получали 2 антигипертензивных препарата, а 12% – 3 и более антигипертензивных лекарственных средства. При этом до начала лечения эпросартаном наиболее часто назначали диуретики (31%) и β -блокаторы (29%), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) ранее получали 26% больных, антагонисты кальция – 24%, а сартаны – 7%. Изолированная систолическая гипертензия выявлена в 26,2% случаев, систолическо-диастолическая гипертензия – в 73,5%. Мужчин было 51%, женщин – 49%, средний индекс массы тела (ИМТ) составил $27,7 \pm 4,1$ кг/м², средний возраст участвовавших в исследовании больных – $64,2 \pm 9,5$ года. Пациенты имели многие разные факторы сердечно-сосудистого риска, включая гиперхолестеринемию (62,2%), сахарный диабет (23,5%), курение (21%), ишемическую болезнь сердца (14%), цереброваскулярные эпизоды в анамнезе (11%), сердечную недостаточность (3%).

Средний балл по MMSE в начале исследования составил $27,1 \pm 3,4$ (максимально возможный балл по этой шкале 30), при этом наблюдалась строгая зависимость от возраста пациента (средний балл оказался $29,1 \pm 2,1$ у лиц моложе 50 лет и $24,7 \pm 4,3$ у пациентов старше 80 лет; $p < 0,001$, ANOVA). На момент начала исследования тяжелые когнитивные расстройства (деменция; определяли как балл по MMSE ниже 24) [10] отмечены у 14% больных. Умеренные когнитивные нарушения (балл по MMSE от 24 до 28) выявили у 41% пациентов, а нормальные когнитивные функции – у 45% (балл по MMSE 29–30). Следовательно, подавляющее большинство пациентов на момент начала лечения эпросартаном не имели деменции.

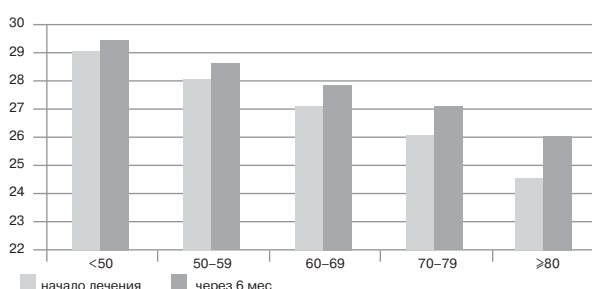
Основной причиной назначения эпросартана была недостаточная эффективность ранее назначенной терапии (57,2% случаев). С увеличением возраста наблюдалось прогрессивное снижение доли пациентов, получавших монотерапию, и, соответственно, увеличение доли пациентов, принимавших комбинированную терапию (p для тренда менее 0,001, критерий Мантеля–Ханзеля). На момент окончания исследования монотерапию эпросартаном получали 47,9% пациентов, комбинацию 2 препаратов – 31,1%, а 3 и более – 21%.

Рис. 1. OSCAR – обсервационное исследование когнитивной сферы и снижения САД.

Динамика MMSE через 6 мес терапии эпросартаном в зависимости от первичного показателя



Динамика MMSE на фоне приема эпросартана в зависимости от возраста



Hanon O et al. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function and Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. J Hypertens 2008; 26: 1642–50.

Антигипертензивная эффективность терапии, основанной на эпросартане

За время наблюдения отмечено достоверное снижение АД (САД/ДАД) с $161,9 \pm 12,9/93,1 \pm 8,8$ мм рт. ст. на момент начала исследования до $136,1 \pm 10,8/80,8 \pm 6,8$ мм рт. ст. через 6 мес. Средняя величина снижения АД составила $25,9 \pm 14,1/12,2 \pm 9,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Средняя величина снижения АД по сравнению с показателями на момент начала исследования существенно не различалась у пациентов, получавших монотерапию эпросартаном и комбинированную терапию. В большинстве случаев (примерно 80%) окончательный и стойкий гипотензивный эффект АД был достигнут в период с момента начала исследования до 1-го повторного визита (через 1–3 мес).

У 82% пациентов наблюдалось снижение САД как минимум на 15 мм рт. ст. Средняя величина снижения САД была примерно на 5 мм рт. ст. больше у пациентов с систолическо-диастолической гипертензией по сравнению с пациентами с изолированной систолической гипертензией (-27 по сравнению с -22 мм рт. ст. соответственно). Среднее пульсовое АД достоверно снизилось на $13,6 \pm 12,9$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$).

Нормализация АД (САД менее 140 мм рт. ст. и ДАД менее 90 мм рт. ст.) отмечена у 59,8% пациентов. Частота нормализации АД была выше у более молодых участников исследования (у 63,5% пациентов в возрасте 50–59 лет по сравнению с 50,7% больных старше 80 лет; $p < 0,001$, критерий Мантеля–Ханзеля). Также нормализация АД чаще имела место у пациентов, получавших монотерапию эпросартаном (63,5%), чем у получавших лечение 2 препаратами (58,4%) или комбинацией из 3 и более препаратов (52%; $p < 0,001$, критерий χ^2). Однако эффективность терапии в отношении АД, которая определялась как нормализация АД или снижение САД и ДАД на 15 и 10 мм рт. ст. соответственно, не зависела от возраста или пола пациентов и была отмечена у 91% участников исследования.

Изменение когнитивных функций

Средний балл по MMSE через 6 мес терапии, основанной на эпросартане, составил $27,9 \pm 2,9$ по сравнению с $27,1 \pm 3,4$ на момент начала исследования ($p < 0,0001$). Балл по MMSE в течение периода наблюдения увеличился по сравнению с начальным показателем у 46% пациентов, остался неизменным у 43% и снизился у 11%. Однако следует отметить, что в среднем снижение балла по MMSE (т.е. когнитивных функций), у этих 11% пациентов было минимальным ($-1,78 \pm 1,25$), в то время как у пациентов, продемонстрировавших повышение балла по шкале MMSE (т.е. улучшение когнитивных функций), это изменение составило целых $2,19 \pm 1,50$ и всего за 6 мес лечения (минимальный срок для оценки когнитивных функций).

Взаимосвязь между средним изменением балла по шкале MMSE за период наблюдения и возрастом пациентов на момент начала исследования показана на рис. 1. Значимое увеличение балла по MMSE (улучшение когнитивных функций) отметили во всех возрастных группах. Так, среднее изменение балла по MMSE составило $0,29 \pm 1,40$ у пациентов моложе 50 лет, $0,57 \pm 1,51$ – в возрасте 50–59 лет, $0,84 \pm 1,82$ – в возрасте 60–69 лет, $1,07 \pm 2,05$ – в возрасте 70–79 лет и $1,07 \pm 2,33$ – в возрасте 80 лет и старше. Следовательно, положительный эффект эпросартана на когнитивные функции не зависит от возраста. Однако самые интересные результаты как с научной, так и с практической точки зрения получены при анализе влияния эпросартана в зависимости от исходного состояния когнитивных функций (см. рис. 1). Так, самое значительное улучшение когнитивных функций выявлено у лиц с исходно тяжелыми их нарушениями (балл по MMSE ниже 24, т.е. наличие деменции): среднее изменение балла по MMSE у этих пациентов составило $2,55 \pm 2,59$, тогда как у лиц с исходно нормальными когнитивными функциями (исходный балл по MMSE 29–30) изменений практически не отмечено ($-0,06 \pm 0,83$ балла). Промежуточное положение заняли пациенты с исходно умеренными когнитивными нарушениями (исходный балл по MMSE 24–28) – $1,14 \pm 1,61$ балла. Влияние эпросартана на когнитивные функции не зависело от пола пациентов.

Двойной механизм действия – Двойная эффективность



Теветен® 
эпросартан
1x1 600 мг

Теветен® Плюс 
эпросартан гидрохлортиазид
1x1 600/12,5 мг

Уникальная молекула эпросартана блокирует работу двух систем: РААС и СНС

- двойной контроль АД
- двойная защита сосудов почек, сердца, головного мозга
- Теветен плюс – три плюса в контроле АД и органопротекции

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-6911, факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solway-pharma.ru
www.solway-pharma.ru

Рис. 2. OSCAR – наблюдательное исследование когнитивной сферы и снижения САД.



Взаимосвязь между изменением САД и когнитивными функциями

У пациентов с удовлетворительным контролем АД наблюдалось значительно более выраженное повышение балла по MMSE (т.е. улучшение когнитивных функций) по сравнению с теми, у кого контроль АД был недостаточным ($p < 0,0001$). На момент окончания исследования после внесения поправок на пол, возраст пациентов и исходные показатели САД и MMSE у пациентов с достигнутым на фоне лечения уровнем САД менее 140 мм рт. ст. улучшение по MMSE было достоверно и значимо более выраженным ($0,88 \pm 0,01$ балла) по сравнению с пациентами с достигнутым уровнем САД от 140 до 159 мм рт. ст. – $0,69 \pm 0,02$ балла ($p < 0,001$) или САД 160 мм рт. ст. и более – $0,38 \pm 0,05$ балла ($p < 0,0001$).

Далее всех пациентов в зависимости от степени снижения САД разделили на 3 группы (тертили). Тертиль 1 – самое выраженное снижение САД на фоне лечения (30–70 мм рт. ст., среднее снижение 39 ± 9 мм рт. ст.). Тертиль 2 – снижение САД на 20–30 мм рт. ст. (среднее снижение 24 ± 3 мм рт. ст.), а тертиль 3 – изменение САД от -20 мм рт. ст. до +40 мм рт. ст. (среднее снижение 11 ± 7 мм рт. ст.) Также внесли поправки на пол, возраст пациентов и исходные показатели САД и шкалы MMSE. В результате (рис. 2) у больных в 1-й группе (с самым выраженным изменением САД) абсолютное изменение балла по MMSE ($0,90 \pm 0,02$) было значительно более выражено по сравнению со 2-й группой (изменение балла по MMSE $0,83 \pm 0,02$; $p = 0,005$ по сравнению с 1-й группой) или 3-й группой (изменение балла по MMSE $0,65 \pm 0,02$; $p < 0,0001$ по сравнению с 1-й группой). Следовательно, чем лучше был гипотензивный эффект, тем значительно улучшались когнитивные функции.

Однако следует отметить, что темпы снижения АД на фоне используемой схемы лечения (терапия, основанная на пролонгированном препарате с органопротективными свойствами из класса сартанов – эпросартане) были адекватными. Темпы снижения АД подробно изложены в российских рекомендациях по лечению и диагностике АГ [3].

Взаимосвязь между абсолютным изменением балла по MMSE и тертилями изменения ДАД была менее явной. После внесения поправок на пол, возраст пациентов, исходные показатели САД и MMSE у пациентов в тертиле 1 с наиболее выраженным снижением ДАД (среднее снижение ДАД 23 ± 6 мм рт. ст.) абсолютное изменение балла по MMSE составило $0,87 \pm 0,02$ и было достоверно более выражено по сравнению с тертилем 3 (среднее снижение ДАД 3 ± 5 мм рт. ст., изменение балла по MMSE $0,70 \pm 0,02$; $p < 0,0001$ по сравнению с тертилем 1). Однако не было выявлено статистически достоверной разницы между тертилем 1 и тертилем 2 (изменение балла по MMSE $0,87 \pm 0,02$ и $0,83 \pm 0,02$; $p = 0,12$).

На базе полученных в исследовании OSCAR данных была предпринята попытка определить факторы, которые могут быть предикторами ухудшения когнитивных функций пациента с АГ. Обнаружено, что пожилой и старческий возраст, высокое исходное САД, низкое исходное состояние когнитивных функций являются маркерами

прогрессирования когнитивных нарушений и потенциально развития деменции в достаточно близкие сроки. Безусловно, оптимистичным для клинической практики является то, что степень снижения САД (особенно его нормализация) – положительный предиктор. Другими словами, лечение АГ может как минимум затормозить ухудшение когнитивных функций и наступление деменции и даже при нормализации САД и поддержании его на целевом уровне привести к улучшению памяти, мышления, внимания пациентов. Не выявлено прогностической значимости таких параметров, как исходный уровень диастолического АД, степень его снижения, пол, наличие сахарного диабета, гиперхолестеринемия.

Безопасность и переносимость терапии, основанной на эпросартане

Всего зарегистрировано 852 побочных эффекта у 641 пациента. Большинство этих реакций ($n = 651$; 84,5%) не имели последствий. Самыми частыми зарегистрированными побочными эффектами были головокружения (107 эпизодов у 106 пациентов) и головная боль (70 эпизодов у 67 пациентов).

OSCAR – крупнейший и единственный в настоящее время источник данных о взаимосвязи между антигипертензивной терапией и когнитивным статусом. Терапия, основанная на эпросартане, в течение 6 мес вызывала улучшение когнитивных функций (увеличение балла по MMSE). Количество баллов по MMSE увеличилось в целом у всей популяции больных, наблюдавшихся в исследовании OSCAR, независимо от возраста, пола и когнитивного статуса на момент начала исследования. Наиболее выраженное улучшение по MMSE (улучшение когнитивных функций) зафиксировано у пожилых пациентов с изначально низким баллом по MMSE (менее 24). Улучшение показателей по шкале MMSE было связано со степенью снижения АД, особенно САД, независимо от таких параметров, как возраст, когнитивный статус и показатели АД на момент начала исследования. Таким образом, данные OSCAR свидетельствуют о положительном влиянии контроля АД на когнитивную функцию. Данная точка зрения также согласуется с выявленной зависимостью между снижением АД и результатами оценки по MMSE в недавно проведенном метаанализе рандомизированных контролируемых исследований, который показал, что разность средних показателей снижения АД ($-4,8 / -2,6$ мм рт. ст.) ассоциировалась с лучшими показателями по MMSE ($+0,19$) [11]. Эффект повторного тестирования не является правдоподобным объяснением полученных в исследовании OSCAR результатов, учитывая, что интервал между тестированиями по MMSE составил 6 мес.

В исследовании OSCAR снижение когнитивной функции было связано с изменениями САД, а не ДАД, что позволяет предположить наличие влияния изменения пульсового давления на когнитивную функцию. Действительно, как было выявлено ранее, увеличение ригидности артерий ассоциировалось со снижением когнитивной функции у пожилых [12, 13]. Это подчеркивает, что сосудистые изменения, возможно, играют большую роль в патогенезе когнитивных нарушений. Блокада ангиотензина II на уровне рецепторов 1-го типа, возможно, способна смягчать проявления патологического ремоделирования сосудов [14]. Кроме того, существуют доказательства того, что ренин-ангиотензиновая система участвует в подавлении выброса ацетилхолина в головном мозге, активации оксидативного стресса или катаболизме улучшающих когнитивную функцию нейропептидов, следовательно, имеется много механизмов, посредством которых терапия, основанная на БРА, может влиять на психическую деятельность вне зависимости от прямого воздействия на АД [15–20]. В исследованиях эпросартана сообщалось о пресинаптических эффектах норадренергических нервных окончаний [21, 22], что также может влиять на умственную деятельность независимо от эффекта на АД. Показано, что блокада рецепторов к ангиотензину II 1-го типа противодействует множественным процессам, связанным с ишемией мозга у спонтанно гипертензивных крыс [23–25], и что БРА в дозах, не влияющих на сис-

темное АД, снижают риск инсульта у гипертензивных крыс [26, 27]. В исследовании PROGRESS, в котором изучали антигипертензивную терапию, блокирующую ангиотензин II [28], сообщалось о протективном эффекте в отношении снижения когнитивной функции и прогрессирования поражения белого вещества у пациентов с ранее перенесенным инсультом. Безусловно, гипотеза об особенностях воздействия БРА на когнитивную функцию должна быть изучена в дальнейших рандомизированных контролируемых исследованиях, что позволит определить их место в терапии, направленной на профилактику деменции.

В заключение следует отметить, что использование эпросартана в качестве единственного или основного препарата для снижения АД вызывало увеличение балла по шкале MMSE (улучшение когнитивных функций) у пациентов с АГ. Широкое использование эпросартана в монотерапии или в составе комбинированной терапии может отсрочить, предотвратить снижение когнитивной функции и даже улучшить их у пациентов с повышенным АД.

Литература

1. Лурья АР. Основы нейропсихологии. М.: МГУ, 1973.

2. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010.

3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр). Кардиоваск. тер. и проф. 2008; 6 (Прил. 2): 3–32.

4. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebocontrolled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51.

5. Lilbell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.

6. Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069–75.

7. MOSES.

8. Hanon O, Berrou J-P, Negre-Pages L et al. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function and Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. *J Hypertens* 2008; 26: 1642–50.

9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.

10. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Am Geriatr Soc* 1992; 40: 922–35.

11. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006; 24: 1907–14.

12. Scuteri A, Tesouro M, Appolloni S et al. Arterial stiffness as an independent predictor of longitudinal changes in cognitive function in the older individual. *J Hypertens* 2007; 25: 1035–40.

13. Hanon O, Haulon S, Lenoir H et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke* 2005; 36: 2193–7.

14. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101: 1653–9.

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

16. Wright JW, Harding JW. The brain angiotensin system and extracellular matrix molecules in neural plasticity, learning, and memory. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 263–93.

17. Tsukuda K, Mogi M, Li JM et al. Amelioration of cognitive impairment in the type-2 diabetic mouse by the angiotensin II type-1 receptor blocker candesartan. *Hypertension* 2007; 50: 1099–105.

18. Braszko JJ. Involvement of D1 dopamine receptors in the cognitive effects of angiotensin IV and des-Phe6 angiotensin IV. *Peptides* 2004; 25: 1195–203.

19. Mogi M, Li JM, Iwanami J et al. Angiotensin II type-2 receptor stimulation prevents neural damage by transcriptional activation of methyl methanesulfonate sensitive 2. *Hypertension* 2006; 48: 141–8.

20. Li J, Culman J, Hortnagl H et al. Angiotensin AT2 receptor protects against cerebral ischemia-induced neuronal injury. *FASEB J* 2005; 19: 617–9.

21. Oblstein EH, Brooks DP, Feuerstein GZ, Ruffolo RR Jr. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology* 1997; 55: 244–51.

22. Guimarães S, Pinheiro H, Tavares P et al. Differential effects of eprosartan and losartan at prejunctional angiotensin II receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2001; 363: 509–14.

23. Hamai M, Iwai M, Ide A et al. Comparison of inhibitory action of candesartan and enalapril on brain ischemia through inhibition of oxidative stress. *Neuropharmacology* 2006; 51: 822–8.

24. Ando H, Jezova M, Zhou J, Saavedra JM. Angiotensin II AT1 receptor blockade decreases brain artery inflammation in a stress-prone rat strain. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1018: 345–50.

25. Lou M, Blume A, Zhao Y et al. Sustained blockade of brain AT1 receptors before and after focal cerebral ischemia alleviates neurologic deficits and reduces neuronal injury, apoptosis, and inflammatory responses in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 536–47.

26. Stier CT Jr, Adler LA, Levine S, Chander PN. Stroke prevention by losartan in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens Suppl* 1993; 11: S37–44.

27. Fornes P, Richer C, Vacher E et al. Losartan's protective effects in stroke-prone spontaneously hypertensive rats persist durably after treatment withdrawal. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 305–13.

28. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O et al., for the PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) magnetic resonance imaging substudy. *Circulation* 2005; 112: 1644–50.

Информационное письмо Российского медицинского общества по артериальной гипертензии

Экспертный совет «Перспективы применения нового препарата Престанс»

The newsletter of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension (RMSAH)

Открывая заседание совета экспертов, президент РМОАГ проф. И.Е.Чазова отметила, что артериальная гипертензия (АГ) относится к чрезвычайно важным проблемам здравоохранения большинства стран мира. Как и во многих других государствах, более 40% взрослого населения нашей страны страдают АГ, однако лечение и особенно адекватный контроль артериального давления (АД) остаются явно недостаточными.

Как повысить эффективность лечения или управление АГ? Какие препараты лучше контролируют АД? Какая позиция в современных условиях отводится комбинированной терапии при лечении АГ? Каковы перспективы применения нового фиксированного комбинированно-

го препарата ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла аргинина и антагониста кальция амлодипина бесилата, зарегистрированного в нашей стране под названием Престанс?

Эти и другие вопросы обсуждались на очередной встрече экспертов Российского медицинского общества артериальной гипертензии (РМОАГ), которая состоялась 26 августа 2010 г. в Подмоскowie с участием 50 специалистов, большинство из которых являются руководителями региональными отделений общества.

Проф. О.Д.Остроумова выступила с докладом «Фиксированные комбинации – настоящее и будущее в лечении АГ». Недостатки ведения больных АГ обычно ассоцииру-

Таблица 1. Рекомендации РМОАГ/ВНОК по АГ 2010 г.: преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов

ИАПФ + ТД	ИАПФ + АК	БРА + ТД	БРА + АК
ХСН	ИБС	ХСН	ИБС
Диабетическая и недиабетическая нефропатия	ГЛЖ	Диабетическая и недиабетическая нефропатия	ГЛЖ
МАУ	Атеросклероз сонных и коронарных артерий	МАУ	Атеросклероз сонных и коронарных артерий
ГЛЖ	Дислипидемия	ГЛЖ	Дислипидемия
СД	СД	СД	СД
МС	МС	МС	МС
Пожилые	Пожилые	Пожилые	Пожилые
ИСАГ	ИСАГ	ИСАГ	ИСАГ
		Кашель при приеме ИАПФ	Кашель при приеме ИАПФ
АК + ТД	АК + β-АБ	ТД + β-АБ	
ИСАГ	ИБС	ХСН	
Пожилые	Атеросклероз сонных и коронарных артерий	Перенесенный ИМ	
ИБС	Тахикардия	Тахикардия	
	ИСАГ	Пожилые	
	Пожилые		
	Беременность		

Примечание. β-АБ – β-адреноблокатор, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ТД – тиазидный диуретик, МС – метаболический синдром, СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК – антагонисты кальция.

Таблица 2. Престанс: крупномасштабные клинические исследования реальной практики при АГ

Исследование	Количество больных	Длительность, мес	Исходное АД, мм рт. ст.	Периндоприл/амлодипин., доза, мг	Достигнутое АД, мм рт. ст.	Контроль АД, %
STRONG ¹	1250	2	167/101	4/5	125/78	66,1
SYMBIO ²	2132	3	159/94	5/5 5/10 10/5 10/10	133/81	74,0
GIRISH и соавт. ³	855	2	165/100	4,5	135/83	80,5
	654	-		-		82,1
	201	-		-		133/83
	комбинация					

Примечание.

¹ Bahl VK et al. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice. Results from the STRONG prospective, Observational, Multicenter Study. Cardiovasc Drug 2009; 9 (3): 136–42.

² SYMBIO: Results of a longitudinal study of optimized blood pressure-lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine. ESH 2010.

³ Girish MP et al. Blood pressure control of fixed dose, perindopril/amlodipine combination treatment in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy or on two drug combination therapy. ESH 2010.

ются с недостаточным лечением из-за неправильного выбора препарата или дозы, отсутствия синергизма действия при использовании комбинации препаратов и проблем, связанных с приверженностью лечению. Показано, что комбинации препаратов всегда имеют преимущества по сравнению с монотерапией в снижении АД.

Назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов может решить все эти проблемы, и поэтому их применение рекомендуется авторитетными экспертами в плане оптимизации лечения АГ. В последнее время показано, что некоторые комбинации препаратов не только имеют преимущества в осуществлении контроля АД, но и улучшают прогноз у лиц с установленной АГ, которая сочетается с другими заболеваниями или нет. Поскольку у врача имеется огромный выбор разных антигипертензивных комбинаций (табл. 1), то основная проблема заключается в выборе наилучшей фиксирован-

ной комбинации с наибольшими доказательствами для оптимального лечения больных АГ.

С докладом «Престанс: от механизма действия к клиническим показаниям – АГ и ишемическая болезнь сердца» выступил проф. С.В.Недогода. Как улучшить контроль АД и повысить эффективность лечения больных АГ? Предпочтение до последнего времени вполне заслуженно отдавалось комбинации ИАПФ с диуретиками. Вместе с тем клиническая практика и результаты нескольких клинических исследований дают веские аргументы в пользу комбинации ИАПФ Престариума А и антагониста кальция амлодипина. Эти препараты широко используются врачами в монотерапии на протяжении длительного времени. Они также часто используются в клинической практике в свободной комбинации при лечении больных АГ и ИБС, особенно после завершения двух крупных международных исследований – ASCOT и EUROPA.

Представитель группы липофильных ИАПФ аргининовая соль периндоприла, по результатам нескольких исследований, является не только эффективным антигипертензивным препаратом, но и имеет органопротективные и благоприятные метаболические свойства. К их числу следует отнести уникальный сосудопротективный профиль, кардио-, нефро-, церебропротекцию и максимальное отношение конечного эффекта к наибольшему, что обеспечивает надежный контроль за АД в течение 24 ч после однократного приема препарата.

Благоприятное влияние на прогноз (сердечно-сосудистые эффекты ИАПФ с помощью периндоприла) установлены в 6 крупномасштабных международных клинических исследованиях. PROGRESS, EUROPA, PREAMI, ASCOT, ADVANCE, PEP-CHF, в которые суммарно были включены 50 824 больных АГ, с ИБС, цереброваскулярным заболеванием и сахарным диабетом типа 2. В рамках исследования EUROPA изучали действие периндоприла на эндотелийзависимую дилатацию периферических артерий и некоторые маркеры воспаления и тромбообразования. Благоприятное действие периндоприла, помимо снижения АД, было связано с влиянием на состояние сосудистого эндотелия, нарушение функционального состояния которого имеется у больных с ИБС.

Амлодипин относится к антагонистам кальция группы дигидропиридинов длительного действия и вызывает выраженную дилатацию коронарных и периферических артерий. Препарат препятствует трансмембранному току ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоцитов, причем обладая большей селективностью к гладкомышечным клеткам сосудов, чем сердечным клеткам, он снижает периферическое сосудистое сопротивление без влияния на проводящую систему или сократительную способность миокарда.

В ряде клинических исследований показано, что амлодипин эффективно контролирует АД и относится к числу наиболее изученных антагонистов кальция в разных клинических ситуациях. Наряду с оценкой АД-снижающих эффектов активно изучались сосудопротективные и антиатеросклеротические свойства этого антагониста кальция. Проведены 2 исследования (PREVENT, CAMELOT) с применением методов, визуализирующих сосудистую стенку, у больных ИБС, в которых оценивали влияние амлодипина на развитие атеросклероза. С точки зрения снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза при АГ (основная цель в лечении этого заболевания) этот препарат продемонстрировал большой протективный потенциал в таких сравнительных исследованиях, как ALLHAT, VALUE, ASCOT, ACCOMPLISH.

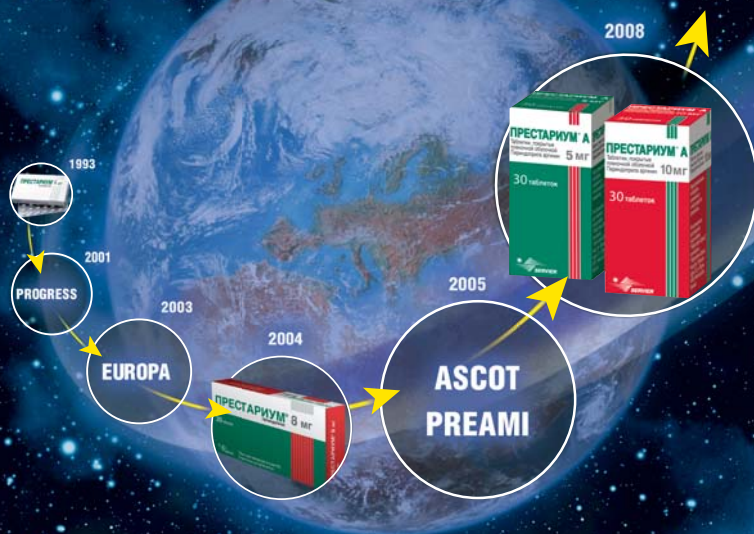
По результатам этих и других контролируемых исследований эксперты Европейского общества АГ/Европейского общества кардиологов внесли в рекомендации наличие атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных АГ в качестве одного из показаний для первоочередного назначения антагонистов кальция. Доказанные антиишемические и антиатеросклеротические свойства амлодипина позволяют рекомендовать его для контроля за АД у больных АГ в сочетании с ИБС.

«Анализ доказательной базы по Престансу» представил проф. Ю.А.Карпов. Недавно в арсенале антигипертензивных препаратов появилась фиксированная комбинация ИАПФ Престариума А и антагониста кальция амлодипина (Престанс; доступные дозы 5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг). Комбинация ИАПФ и антагонистов кальция – это прежде всего выраженный антигипертензивный эффект, что крайне полезно в ситуации недостаточного контроля АД. Имеются результаты двух крупных исследований по применению Престанса, проведенных в условиях реальной клинической практики. Первое крупное исследование STRONG, в котором изучалось антигипертензивное действие фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных с неконтролируемой АГ, выявило значительное снижение АД. В другом исследовании SYMBIO также показаны благоприятные эффекты Престанса в разных дозах в различных клинических ситуациях. Представляет интерес отдельный анализ эффективно-

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

ПРЕСТАРИУМ® А от 5 до 10 мг

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН 1 раз в день



Престариум А - гарантия доказанной эффективности

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.
Рег. номер: ЛСР-000257/08 от 29.01.2008



Таблица 3. Программа ПРОРЫВ.

- При переводе больного на Престанс в зависимости от тяжести АГ и количества принимаемых препаратов рекомендуется:
- неэффективную монотерапию заменить на препарат Престанс 5/5 мг;
 - неэффективную комбинацию двух препаратов – заменить препаратом Престанс 10/5 или 5/10 мг;
 - неэффективную комбинацию трех препаратов – заменить препаратом Престанс 10/10 мг;
 - при необходимости дополнительно назначить Арифон ретард (тройная комбинация)

сти Престанса у больных с неэффективной ранее комбинированной терапией (субанализ исследования STRONG). Основные данные этих исследований представлены в табл. 2.

Усиление АД-снижающего действия при использовании этой комбинации сопровождается уменьшением частоты возникновения нежелательных реакций, в частности отеков голеней, характерных для дигидропиридиновых антагонистов кальция. Имеются данные о том, что кашель, ассоциированный с приемом ИАПФ, также ослабляется антагонистами кальция, включая амлодипин.

Большое практическое значение для понимания позиции Престанса в лечении больных АГ будут иметь результаты начинающегося осенью 2010 г. первого Российского исследования ПРОРЫВ (Престанс в лечении неконтролируемой артериальной гипертензии – реальный шанс в улучшении контроля артериального давления). Цель программы – продемонстрировать эффективность и безопасность фиксированной комбинации Престанс у разных групп больных с неконтролируемой АГ в достижении контроля АД. В программу предполагается включить более 3400 больных из разных регионов нашей страны. Представляет интерес алгоритм выбора дозы Престанса в зависимости от проводившейся ранее терапии (табл. 3), что может иметь практическое значение.

Особенностью программы является наличие трех подисследований, в которых будут изучаться особенности влияния и механизм действия Престанса; влияние комбинированного препарата на суточный профиль и вариабельность АД у 50 больных с помощью суточного мониторирования АД (СМАД); влияние Престанса на динамику сегмента ST в группе 50 больных АГ и ИБС с зарегистрированными депрессиями сегмента ST более 1 мм при мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ) с помощью суточного мониторирования ЭКГ; влияние на уровень центрального (в аорте) АД и скорость пульсовой волны у 50 больных с помощью апланационной тонометрии с последующим расчетом центрального (в аорте) АД и скорости пульсовой волны.

Докладчик подчеркнул, что использование фиксированных комбинаций упрощает режим лечения и дополнительно позволяет решить очень важную задачу: недавний метаанализ клинических исследований продемонстрировал увеличение приверженности лечению больных на 25%, что также способствует улучшению контроля за АД.

Проф. С.А.Бойцов и проф. Н.Б.Перепеч стали содокладчиками важного сообщения на тему «Возможности Престанса в лечении АГ и ИБС: достижение целевого АД и предупреждение сердечно-сосудистых осложнений». Основной целью в лечении больных АГ, в том числе и в сочетании с ИБС, является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и увеличения продолжительности жизни. Важный ориентир в достижении этой цели – снижение АД до оптимального уровня (менее 140/90 мм рт. ст.) у всех больных, включая страдающих АГ на фоне ИБС.

Проф. С.А.Бойцов остановился на результатах исследования ASCOT, результаты которого оказали стимулирующее влияние на процесс создания фиксированной комбинации ИАПФ Престариума А и антагониста кальция

амлодипина и его подисследований. В основном исследовании показано снижение смертности на фоне комбинации амлодипин/периндоприл; в исследовании SAFE – более выраженное снижение центрального (в аорте) АД; в исследовании ASCOT-ABP – улучшение выживаемости за счет большего снижения АД ночью; в исследовании ASCOT – оценка вариабельности АД (амлодипин/периндоприл больше уменьшал вариабельность АД).

Фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина представляет прекрасную возможность в лечении больных со стабильной ИБС. У больных ИБС требуется двойная стратегия лечения, одна из которых – улучшение прогноза, другая – устранение симптомов заболевания. Комбинируя 2 таких препарата, рутинно применяемых при ИБС, с помощью фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин значительно упрощается лечение этих больных. Назначая прием одной таблетки можно решить 3 терапевтических задачи: осуществлять контроль АД (если необходимо), уменьшить частоту приступов стенокардии и проводить вторичную профилактику сердечно-сосудистых событий.

Проф. Н.Б.Перепеч отметил, что в лечении больных со стабильной ИБС с приступами стенокардии, включая и лиц с АГ, важное значение имеет достижение еще одной цели, помимо улучшения прогноза. Это решение проблемы обеспечения хорошего качества жизни, которое достигается путем назначения антиангинальной терапии и максимальным устранением приступов стенокардии (эпизодов ишемии миокарда). В этой ситуации назначение препарата, обладающего наряду с АД-снижающим действием, дополнительно антиишемическим, увеличивает возможность достижения этих целей.

Имеются предварительные данные, указывающие на большее снижение риска осложнений в подгруппе больных со стабильной ИБС в исследовании EUROPA на фоне приема ИАПФ, получавших периндоприл в комбинации с антагонистами кальция, по сравнению с монотерапией периндоприлом или антагонистом кальция. Эти данные дополнительно подтверждают синергичное действие периндоприла и антагонистов кальция у больных со стабильной ИБС.

В заключение проф. Ю.А.Карпов отметил, что результаты клинических исследований свидетельствуют о перспективности комбинации ИАПФ с антагонистом кальция для более широкого применения в первую очередь у больных с недостаточно контролируемой АГ и высоким сердечно-сосудистым риском или сопутствующими заболеваниями (ИБС и др.). Престариум А как один из наиболее изученных и эффективных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и амлодипин, имеющий большую доказательную базу профилактического и антиишемического действия, обладают синергичным эффектом. Новые возможности в применении периндоприла аргинина открывает фиксированная комбинация с антагонистом кальция амлодипином (Престанс, «Лаборатории Сервье», Франция), которая, помимо улучшения контроля АД, может оказаться наиболее востребованной в лечении больных АГ в сочетании с ИБС за счет тройного действия – антигипертензивного, сосудодилатационного и антиангинального.

Эксперты общества: А.В.Аксенова, Л.Г.Амбатьелло, Н.М.Ахмеджанов, С.А.Бойцов (вице-президент), А.С.Галачич, Ю.В.Гринишина, А.А.Демидов, Е.В.Жиляев, А.М.Калинина, Ю.А.Карпов (вице-президент), Н.А.Козиолова, И.А.Комиссаренко, М.В.Леонова, А.Ю.Литвин, Н.И.Максимов, Т.Е.Морозова, Д.В.Небиеридзе, А.М.Недбайкин, С.В.Недогода, О.Д.Остроумова (вице-президент), Е.В.Ощепкова, Н.Б.Перепеч, Т.А.Петричко, Н.Г.Потешкина, Л.Г.Ратова, В.В.Скибицкий, О.Н.Ткачева, Г.И.Фурменко, А.Б.Хадзегова, И.Е.Чазова (президент), Т.К.Чернявская, И.И.Чукаева, С.А.Шальнова.