

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Альфред Сислей (1892)

№2
2010

В номере

Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертензией

Роль фракталкина в патогенезе идиопатической легочной гипертензии.

Антигипертензивная терапия во вторичной профилактике инсульта и постинсультной деменции

Вопросы эффективности и безопасности терапии артериальной гипертензии.

Оптимизация антигипертензивной терапии у больных высокого риска

Коэффициент анизотропии эритроцитов у молодых мужчин с артериальной гипертензией



**Системные
Гипертензии**
№ 2, 2010

**System
Hypertension**
№ 2, 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 Геннадиевна Ратова,
к.м.н. (Москва) /
Ludmila G. Ratova, MD,
PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

Юрий Борисович Белоусов, д.м.н., профессор (Москва) /
Prof Yuri 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 Yuri 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. Yuri 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

Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертензией. И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова	6
Роль фракталкина в патогенезе идиопатической легочной гипертензии. С.Н.Наконечников, К.А.Зыков, Т.В.Мартынюк, В.П.Масенко, И.Е.Чазова	10
Антигипертензивная терапия во вторичной профилактике инсульта и постинсультной деменции. О.Д.Остроумова, О.Б.Степура, О.В.Бондарец, Т.Ф.Гусева	15
Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА. И.Е.Чазова, Ю.А.Карпов, А.В.Вигдорчик от лица исследовательской группы	20
Вопросы эффективности и безопасности терапии артериальной гипертензии. Диуретики и β -адреноблокаторы: за и против. Т.В.Адашева, В.С.Задонченко, З.О.Гринева, М.А.Миронова	28
Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). М.В.Леонова, Ю.Б.Белюсов, Л.Л.Штейнберг, А.А.Галицкий, Д.Ю.Белюсов, аналитическая группа исследования ПИФАГОР	33
Все ли сартаны одинаковы? Фокус на кандесартан. И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова, Л.Г.Амбатьелло	39
Кардиопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II: фокус на лозартан. Т.Е.Морозова, Т.Б.Андрущишина	43
Оптимизация антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией высокого риска: новая российская программа СТРАТЕГИЯ А (росСийская многоцентровая пРограмма по оценке эффекТивности нолипрЕла А форте у пациентов с артериальной ГиПертензией высокого риска с недостаточным контролем артериального давления). И.Е.Чазова, Т.В.Мартынюк	47
Влияние препарата Логимакс на уровень артериального давления, гипертрофию миокарда левого желудочка, толщину комплекса интима–медиа сонных артерий и дисфункцию эндотелия у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. О.Д.Остроумова, О.В.Жукова, В.В.Викентьев, А.Г.Сазонова, А.В.Средняков	52
Коэффициент анизотропии эритроцитов у молодых мужчин с артериальной гипертензией 1-й степени: взаимосвязь с дисфункцией эндотелия и другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. А.Р.Заирова, А.Н.Порожа, Е.В.Ощепкова, В.Н.Титов	59
Нефрология	
Влияние антигипертензивной терапии Микардисом Плюс на функцию почек (клинический пример). Л.Г.Ратова, И.Е.Чазова	66
Прямой ингибитор ренина алискирен: новые горизонты нефропротекции. С.В.Виллвальде, Е.А.Троицкая, Ж.Д.Кобалава	71

Contents

Cardiology

The combination therapy in patients with arterial hypertension. I.E.Chazova, L.G.Ratova	6
The role of fractalkine in pathogenesis of idiopathic pulmonary hypertension. S.N.Nakonechnikov, K.A.Zykov, V.P.Masenko, T.V.Martynyuk, I.E.Chazova	10
Antihypertensive therapy in the secondary prevention of stroke and poststroke dementia. O.D.Ostroumova, O.B.Stepura, O.V.Bondarets, T.F.Guseva	15
Efficacy and safety of amlodipine and valsartan combination in treatment of arterial hypertension in real life practice: first results of the Russian observational study EXTRA. I.E.Chazova, Y.A.Karpov, A.V.Vigdorchik on behalf of research group	20
The efficiency and safety of therapy for arterial hypertension. Diuretics and β -adrenoblockers: the pros and cons. T.V.Adasheva, V.S.Zadionchenko, Z.O.Grinea, M.A.Mironova	28
Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PIFAGOR III (poll of patients with AH). M.V.Leonova, Yu.B.Belousov, L.L.Shteinberg, A.A.Galitskiy, D.Ju.Belousov1, analytical group of PIFAGOR study	33
Whether all sartan are identical? Focus on kandesartan. I.E.Chazova, L.G.Ratova, L.G.Ambatiello	39
Cardioprotective properties of angiotensin II receptor blockers: focus on losartan. T.E.Morozova, T.B.Andrushchishina	43
Optimization of antihypertensive therapy in high-risk arterial hypertension patients: the new Russian STRATEGY A Program (Russian multicenter program to evaluate the efficacy of noliPREL forte in high-risk arterial hypertension patients with inadequate blood pressure control). I.E.Chazova, T.V.Martynyuk	47
Effect of Logimax on blood pressure, left ventricular hypertrophy, carotid intima-media thickness, and endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. O.D.Ostroumova, O.V.Zhukova, V.V.Vikentyev, A.G.Sazonova, A.V.Srednyakov	52
Red blood cell distribution width in young men with grade 1 arterial hypertension. Its relation with endothelial dysfunction and other cardiovascular diseases complications risk factors. A.R.Zairova, A.N.Rogozha, E.V.Oschepkova, V.N.Titov	59
Nefrology	
The influence of antihypertensive therapy of Micardis Plus on the renal function (clinical case). L.G.Ratova, I.E.Chazova	66
The direct renin inhibitor aliskiren: new prospects for nephroprotection. S.V.Villevalde, E.A.Troitskaya, Zh.D.Kobalava	71

Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертонией

И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Резюме

Как новые, так и старые данные доказывают, что комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) является наиболее эффективной стратегией снижения артериального давления (АД). Большинству пациентов для контроля АД требуется комбинация минимум двух препаратов. Она имеет дополнительные преимущества в начале лечения, особенно у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, у которых необходимо более быстрое достижение целевого АД. При возможности следует отдавать предпочтение фиксированным (в одной таблетке) комбинациям, так как упрощение лечения ведет к повышению приверженности к нему. В клинических исследованиях благоприятный эффект на прогноз был доказан в основном для комбинаций ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина 1-го типа (БРА) или антагонистов кальция (АК) с диуретиками, а в более поздних исследованиях – для комбинации ИАПФ или БРА с АК. Эти комбинации следует рассматривать как первоочередные у пациентов с АГ. У 15–20% больных АГ контроль АД не может быть достигнут при использовании двух препаратов. При назначении трехкомпонентной комбинации наиболее рациональным подходом является комбинация ИАПФ или БРА, диуретика и АК в эффективных дозах.

Ключевые слова: артериальная гипертония, комбинированная терапия.

The combination therapy in patients with arterial hypertension

IE.Chazova, LG.Ratova

FSI Russian cardiology scientific and production complex, Moscow

Resume

New and old evidence strongly supports combination treatment as the most effective strategy to control blood pressure (BP). Effective BP control can only be achieved by combination of at least two antihypertensive drugs and offer advantages also for treatment initiation, particularly in patients at high cardiovascular risk in which early BP control may be desirable. Whenever possible, use of fixed dose (or single pill) combinations should be preferred, because simplification of treatment carries advantages for compliance to treatment. However, trial evidence of outcome reduction has been obtained particularly for the combination of ACE inhibitor (ACEI) or an angiotensin receptor antagonist (ARA) or a calcium antagonist (CA) with diuretic. In recent large-scale trials for the ACEI or ARA with CA combination to be rational and effective. These combinations can thus be recommended for priority use in patients with arterial hypertension. In 15–20% of hypertensive patients, BP control cannot be achieved by a two-drug combination. When three drugs are required, the most rational combination appears to be a blocker of the ACEI or ARA, a calcium antagonist, and a diuretic at effective doses.

Keywords: arterial hypertension, combination therapy.

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., руководитель отдела системных гипертензий ИКК им. АЛМясникова ФГУ РКНПК Минздрава России

Ратова Геннадиевна – канд. мед. наук, сотр. отдела системных гипертензий ИКК им. АЛМясникова

Значительное количество завершившихся рандомизированных исследований по антигипертензивной терапии и их метаанализов доказало, что основные классы антигипертензивных препаратов (АПГ) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина 1-го типа (БРА), тиазидные диуретики (ТД), β-адреноблокаторы (β-АБ) и антагонисты кальция (АК) – не различаются по своей способности снижать артериальное давление (АД) и риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Все основные классы АПГ подходят для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, могут быть назначены как в виде монотерапии, так и в рациональных комбинациях друг с другом. В качестве дополнительных классов АПГ для комбинированной терапии могут использоваться β-АБ, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина.

Для всех основных классов АПГ имеются доказательства положительного влияния на состояние органов-мишеней и снижение риска ССО. Данные об эффективности использования дополнительных классов АПГ более ограничены. β-АБ и агонисты имидазолиновых рецепторов способны эффективно снижать АД [1]. Однако в единственном исследовании с β-АБ ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) лечение доксазозином было досрочно прервано. После промежуточного анализа результатов независимый комитет рекомендовал прекратить лечение доксазозином в связи с большей частотой развития мозгового инсульта (МИ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и суммарного количества эпизодов, связанных с ССО, в группе доксазозина по сравнению с другими группами [2]. Достоверных различий по частоте развития смертельной ишемической болезни сердца (ИБС) и несмертельного инфаркта миокарда (ИМ) между пациентами, получающими хлорталидон, лизиноприл и амлодипин, не выявлено. Исследования с жесткими конечными точками, оценивающими ССО и смертность от них с участием агонистов имидазолиновых рецепторов, нет и не проводится. Прямой ингибитор ренина алискирен [3] сни-

жает АД у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) при назначении как в виде монотерапии, так и в комбинации с ТД [4–6]. Однако исследования, оценивающие влияние алискирена на жесткие конечные точки, еще не закончены. Поэтому не следует назначать препараты из дополнительных классов АПГ в виде монотерапии, так как в настоящее время отсутствует доказательная база об их способности снижать риск ССО и смерти от них.

Выделение препаратов определенного класса, которые следует применять первыми при лечении артериальной гипертензии, всегда было предметом дискуссии. Ранжирование было впервые проведено в JNC 1 [7] и в докладе ВОЗ 1978 г. [8] и было связано с тем, что имевшиеся тогда в арсенале немногочисленные препараты существенно различались по переносимости и некоторые из них могли быть назначены лишь в комбинации. С появлением всех основных классов АПГ их ранжирование продолжалось еще некоторое время из-за необходимости получения достаточных доказательств влияния на прогноз для новых препаратов [9]. Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ (РМОАГ) сумели избежать ошибки ранжирования АПГ в отношении очередности использования. Мы соглашаемся с тем, что 1) основная выгода от лечения АГ состоит в снижении АД, 2) влияние разных препаратов на ССО сопоставимо либо различается незначительно, 3) вероятность того или иного ССО у конкретного пациента предсказать невозможно и 4) все классы АПГ имеют свои «за» и «против». Очевидно, что любое ранжирование препаратов для стандартного лечения АГ не только бессмысленно, но и может вводить в заблуждение. В рекомендациях РМОАГ и ВНОК 2008 г. вместо общего ранжирования препаратов представлена таблица по преимущественному выбору классов АПГ в особых клинических ситуациях на основании той концепции, что разные классы препаратов, а иногда и отдельные препараты могут обладать свойствами, которые делают их более подходящими в конкретном случае [10].

В настоящее время все больше данных накапливается в пользу того, что большинству пациентов для контроля АД

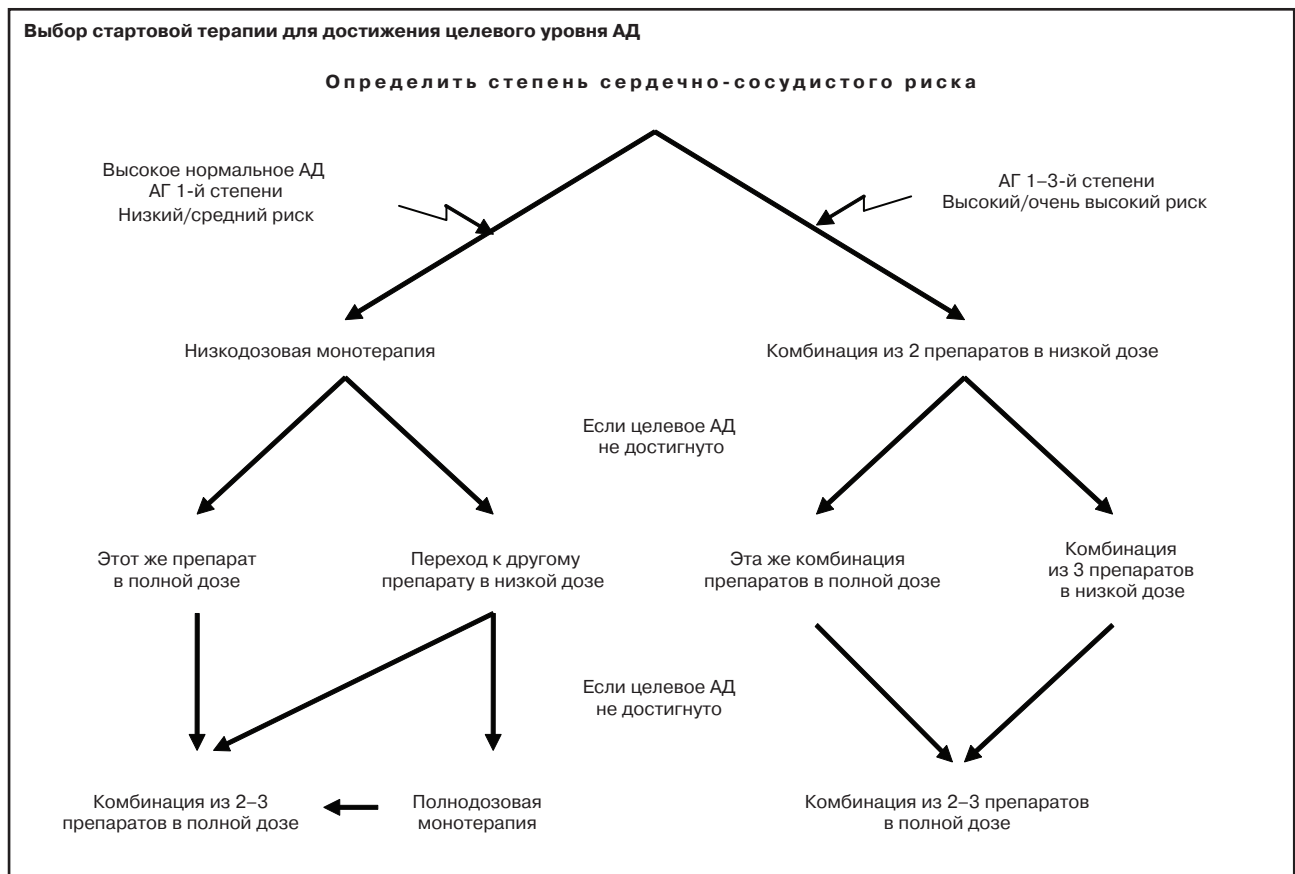


Таблица 1. Комбинации АГП

Препарат	ИАПФ	БРА	ТД	β-АБ	АК дигидропиридиновый	АК недигидропиридиновый	α-АБ
ИАПФ	Н	В	Р	В	Р	Р	В
БРА	В	Н	Р	В	Р	Р	В
ТД	Р	Р	Н	Р	Р	Р	В
β-АБ	В	В	Р	Н	Р	Н	В
АК дигидропиридиновый	Р	Р	Р	Р	Н	В	В
АК недигидропиридиновый	Р	Р	Р	Н	В	Н	В
α-АБ	В	В	В	В	В	В	Н

Примечание. α-АБ – α-адреноблокатор. Р – рациональная комбинация, В – возможная комбинация, Н – нерациональная комбинация.

требуется комбинация минимум двух АГП, так как независимо от используемого класса препаратов монотерапия эффективна лишь у незначительной доли пациентов с АГ. У 15–20% контроль АД не может быть достигнут при использовании двухкомпонентной комбинированной терапии. В настоящее время можно использовать две стратегии стартовой терапии АГ: монотерапию и низкодозовую комбинированную терапию с последующим увеличением количества и/или доз лекарственного средства при необходимости (см. рисунок). Монотерапия на старте лечения может быть выбрана для пациентов с низким или средним риском. Она базируется на поиске оптимального для больного препарата; переход на комбинированную терапию целесообразен только при отсутствии эффекта последней. Комбинация двух препаратов в низких дозах должна быть назначена больным с высоким или очень высоким риском ССО (см. рисунок) [10].

Каждый из этих подходов имеет свои преимущества и недостатки. Преимущество низкодозовой монотерапии заключается в том, что в случае удачного подбора лекарственного препарата больной не будет принимать еще один. Однако стратегия монотерапии требует от врача кропотливого поиска оптимального для больного антигипертензивного средства с частой сменой лекарственных препаратов и их дозировок, что лишает врача и больного уверенности в успехе и в итоге ведет к снижению

приверженности пациентов к лечению. Это особенно актуально для больных АГ 1-й и 2-й степени, большинство из которых не испытывают дискомфорта от повышения АД и не мотивированы к лечению. Определенные надежды в решении этого вопроса связывают с фармакогенетикой, с помощью которой в будущем, может быть, будет предоставлена возможность успешно выбирать наиболее подходящие препараты для конкретных пациентов с точки зрения их эффективности и пользы.

При комбинированной терапии в большинстве случаев назначение препаратов с разными 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, что особенно нужно у пациентов с высоким риском, для которых желательно быстрое достижение целевого АД. При малейшей возможности следует отдавать предпочтение фиксированным (в одной таблетке) комбинациям, так как упрощение лечения ведет к повышению приверженности к нему. Недостатком комбинированной терапии служит то, что иногда больным приходится принимать лекарственный препарат, в котором нет необходимости. Пациентам с АД ≥160/100 мм рт. ст., имеющим высокий и очень высокий риск ССО, полнодозовая комбинированная терапия может быть назначена на старте лечения.

Таблица 2. Преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций АГП

ИАПФ + ТД	ИАПФ + АК	БРА + ТД	БРА + АК
• ХСН • Диабетическая и недиабетическая нефропатия • МАУ • ГЛЖ • СД • МС • Пожилые • ИСАГ	• ИБС • ГЛЖ • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Дислипидемия • СД • МС • Пожилые • ИСАГ	• ХСН • Диабетическая и недиабетическая нефропатия • МАУ • ГЛЖ • СД • МС • Пожилые • ИСАГ • Кашель при приеме ИАПФ	• ИБС • ГЛЖ • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Дислипидемия • СД • МС • Пожилые • ИСАГ • Кашель при приеме ИАПФ
АК + ТД	АК + β-АБ	ТД + β-АБ	
• ИСАГ • Пожилые • ИБС • Бронхообструктивная патология	• ИБС • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Тахикардии • ИСАГ • Пожилые • Беременность	• ХСН • Перенесенный ИМ • Тахикардии	

Примечание. МАУ – микроальбуминурия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИСАГ – изолированная систолическая АГ

Таблица 3. Рекомендации по выбору рациональных и возможных комбинаций АГП для лечения больных АГ в зависимости от клинической ситуации

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

Примечание. АК – дигидропиридиновый АК, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

При лечении АГ часто используют комбинации из 2–3 и более АГП. Комбинированная терапия имеет много преимуществ: усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает количество пациентов со стабильным снижением АД; уменьшение частоты возникновения побочных эффектов, как за счет меньших доз комбинируемых АГП, так и взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопroteкции и уменьшение риска и числа ССО [11–13]. Однако необходимо помнить, что комбинированная терапия – это прием как минимум 2 лекарственных препаратов, кратность назначения которых может быть разной. 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 АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные (табл. 1). 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 (табл. 2). При выборе комбинации β-АБ с диуретиком необходимо использовать сочетание небиволола или бисопролола с гидрохлортиазидом (ГХТ) в дозе не более 6,25 мг/сут или индапамидом и избегать назначения этой комбинации у больных с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД). Основные показания к назначению рациональных комбинаций АГП представлены в табл. 2 и 3. 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 наиболее эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД;
- обеспечивает лучшее органопroteктивное действие и уменьшение риска ССО;
- позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что существенно повышает приверженность пациентов лечению.

Комбинация ИАПФ–диуретик является самой часто назначаемой в РФ [14]. Одной из наиболее востребованных практикующими врачами фиксированных комбинаций ИАПФ с диуретиком в России является Ко-ренитек, сочетание оригинального ИАПФ эналаприла в дозе 20 мг и гидрохлортиазид (ГХТ) 12,5 мг. Особенностью препарата является оптимальная доза ИАПФ эналаприла, что делает Ко-ренитек полноточной фиксированной комбинацией. С другой стороны, возможность деления лекарства позволяет использовать Ко-ренитек как низкодозовую комбинацию в дозе эналаприл 10 мг+ГХТ 6,25 мг, что удобно для практикующих врачей. С Ко-ренитеком проведены многочисленные зарубежные и отечественные исследования, доказавшие высокую эффективность, метаболическую нейтральность и независимые органопroteктивные свойства Ко-ренитека. Секцией АГ ВНОК была инициирована международная Программа КЛИП-АККОРД (КЛИническая Про-

грамма Антигипертензивной Комбинированной терапии Ко-Ренитеком 1 раз в день), в которой проводилась оценка эффективности и безопасности применения Ко-ренитека у больных АГ с высоким и очень высоким риском развития ССО в условиях реальной клинической практики [15]. В программе приняли участие 7796 пациентов с АГ из 28 городов (42 центра) нашей страны, Украины, Белоруси и Грузии – на сегодняшний день это наиболее масштабное исследование по оценке антигипертензивного препарата в России. На момент включения в программу абсолютное большинство пациентов (84%) уже получали лечение по поводу АГ, половина из них – комбинированную, что свидетельствует о недостаточной эффективности предшествующей антигипертензивной терапии. Через 3 мес терапии Ко-ренитеком целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт.ст.) был достигнут у 77% пациентов; достигнутая 1-я степень АГ регистрировалась лишь у 20%, и у 3% больных 2-я степень. На фоне приема Ко-ренитека ни у одного из пациентов уровень АД не соответствовал 3-й степени тяжести АГ. По итогам суточного мониторингирования АД его целевой уровень на протяжении 24 ч был достигнут у 78% больных при приеме Ко-ренитека один раз в сутки. У пациентов с сахарным диабетом типа 2 (n=1,263) уровень глюкозы в крови снизился с 7,7 до 6,4 ммоль/л ($p<0,0001$). Выраженный антигипертензивный эффект Ко-ренитека в сочетании с отличной переносимостью и безопасностью лечения явились основанием для включения Ко-ренитека в Российские Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома (II пересмотр, 2009 г.) в качестве рекомендованной фиксированной комбинации ИАПФ+диуретик для лечения пациентов с АГ и метаболическим синдромом [16]. Таким образом, достижение целевого уровня АД при применении Ко-ренитека способно значительно снизить риск развития основных сердечно-сосудистых событий и смерти от них, что является убедительным доказательством в пользу широкого назначения Ко-ренитека больным АГ в поликлинической практике.

Поскольку снижение количества таблеток, которые должны быть приняты в течение дня, существенно увеличивает приверженность к лечению, исходно низкую у пациентов с АГ, необходимо максимально часто использовать фиксированные в одной таблетке комбинации [17]. Назначение фиксированных комбинаций может следовать непосредственно за монотерапией, если для контроля АД необходим дополнительный препарат, или на старте лечения, когда высокий риск ССО диктует необходимость быстрого снижения АД. Такой подход в настоящее время обеспечивается большим количеством разных фиксированных комбинаций АГП.

К возможным комбинациям АГП относятся сочетание дигидропиридинового и недигидропиридинового АК, ИАПФ + β -АБ, БРА + β -АБ, ИАПФ + БРА, α -адреноблокатора с ИАПФ, БРА, АК, β -АБ, диуретиком. Применение этих комбинаций в виде двухкомпонентной АГП в настоящее время не является абсолютно рекомендованным, но и не запрещено. 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. Комбинация ИАПФ с БРА не должна рутинно назначаться пациентам с АГ. Однако имеются сведения о большем антипротеинурическом действии такой комбинации по сравнению с лечением только ИАПФ или БРА у больных с нефропатией и протеинурией [17, 18]. Однако, несмотря на то что уменьшение протеинурии считается отражением нефропротекции (т.е. замедлением времени развития терминальной стадии поражения почек) [19], снижение протеинурии, особенно в рамках краткосрочных исследований, не должно рассматриваться как неоспоримый эквивалент сохранения функции почек и



Забота о главном



- **ЗОКОР** – базовый препарат для пациентов с высоким холестерином



- **РЕНИТЕК** – оригинальный эналаприл



- **КО-РЕНИТЕК** – две силы в одной таблетке

Мерк Шарп и Доум Идея Инк.

121059, Россия, г. Москва, площадь Европы, 2. Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Авторские права © 2009 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

Зокор®, Ренитек®, Ко-Ренитек® – зарегистрированная торговая марка компании Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США.
04-11-ZCR-2010-RUCA-69-JA



Забота о главном



профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Кроме того, широкоцитируемые преимущества двойной комбинации у пациентов с ХСН также должны рассматриваться с осторожностью, поскольку преимущества были доказаны не во всех исследованиях или были очень малы или наблюдались только при суммировании показателей смертности с данными о частоте госпитализаций [20–22].

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

Вопрос комбинирования трех АГП 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-х и более компонентной антигипертензивной терапии можно достичь целевого уровня АД [23]. 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.

Литература

1. Van Zuijlen PA. Centrally acting antihypertensive drugs. In: Mancia G et al. (ed). *Manual of Hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002: 401–10.
2. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. *JAMA* 2000; 283: 1967–75.
3. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* 2006; 69: 1503–06.
4. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25: 217–26.
5. O'Brien E, Barton J, Nussberger J et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49: 276–84.
6. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012–18.

7. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA* 1977; 237: 255–61.
8. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1978; 628: 7–56.
9. Mancia G, Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *J Hypertens* 2008; 26: 164–8.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Кардиоваск. тер. и проф. Прил. 2. 2008; 7 (6).
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
12. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ, исследователи «КЛИП-АККОРД». КЛИП-АККОРД: 4 года и 7796 пациентов – возможности полноточного комбинированной терапии артериальной гипертензии. Систем. гипертенз. 2008; 1: 4–9.
13. Чазова ИЕ, Мартынюк Т.В., Колос И.П. Первые результаты Российской программы СТРАТЕГИЯ у пациентов с артериальной гипертензией: оценка эффективности Холстера при недостаточном контроле артериального давления. *Cons Med* 2007; 9 (5): 5–10.
14. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III. Систем. гипертенз. 2010; 1: 8–15.
15. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ. Комбинированная терапия артериальной гипертензии (итоги международной программы КЛИП-АККОРД). Тер. архив. 2009; 81 (5): 60–3.
16. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, Прил. 2, 2009; 6.
17. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002; 20: 125–30.
18. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30–48.
19. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1540–46.
20. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–96.
21. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–75.
22. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–71.
23. Чазова ИЕ, Беленков Ю.Н., 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.

Роль фракталкина в патогенезе идиопатической легочной гипертензии

С.Н.Наконечников, К.А.Зыков, Т.В.Мартынюк, В.П.Масенко, И.Е.Чазова
ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Резюме

В статье рассматриваются вопросы современной классификации легочной гипертензии, основные механизмы патогенеза заболевания, изложена характеристика иммуновоспалительных изменений и подробно описана роль хемокинов при легочной гипертензии. Накапливаются доказательства (включая приведенные данные собственных исследований) значительной роли фракталкина – единственного хемокина, существующего в растворимой и фиксированной формах, в патогенезе идиопатической легочной гипертензии. Это позволяет рассматривать этот хемокин и его рецептор CX3CR1 в качестве важных маркеров активации воспалительного процесса. Необходимы дальнейшие исследования для оценки возможности использования фракталкина как цели для терапевтических воздействий у пациентов с идиопатической легочной гипертензией.

Ключевые слова: легкие, сердечно-сосудистые заболевания, идиопатическая легочная гипертензия, патогенез, хемокины, цитокины, фракталкин.

The role of fractalkine in pathogenesis of idiopathic pulmonary hypertension

S. N. Nakonechnikov, K. A. Zykov, T. V. Martynyuk, V. P. Masenko, I. E. Chazova
FSI Russian cardiology scientific and production complex, Moscow

Resume

In the article the modern classification of pulmonary hypertension (PH) is discussed. Pathogenesis of PH with characteristic of inflammatory pathways and role of chemokines is also described. Data from literature and results of our investigation reveal an important role of fractalkine (the only CX3C chemokine) in PH pathogenesis. It makes fractalkine and its receptor not only a marker of inflammatory process, but a possible therapeutic target, and further investigations are needed to prove this concept.

Keywords: lungs, cardiovascular disease, idiopathic pulmonary hypertension, pathogenesis, chemokine, cytokine, fractalkine.

Сведения об авторах:

Наконечников Сергей Николаевич – канд. мед. наук, ученый секретарь ФГУ РКНПК Минздрава России
Зыков Кирилл Алексеевич – д-р мед. наук, руководитель лаборатории иммунопатологии ССЗ ФГУ РКНПК Минздрава России
Масенко Валерий Павлович – д-р мед. наук, проф., руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГУ РКНПК Минздрава России

Термин «легочная гипертензия» (ЛГ) используется для описания многих состояний, при которых артериальное легочное давление повышается выше нормальных значений. Впервые это состояние было описано Dr. Ernst von Romberg в 1891 г. [1]. В настоящее время о повышении легочного давления говорят при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при нагрузке, нормальном давлении заклинивания в легочной артерии (до 10–12 мм рт. ст.) и отсутствии возможных причин ЛГ [2].

Первая классификация ЛГ была сформирована на симпозиуме ВОЗ в 1973 г. Заболевание было определено как «вторичное» при наличии причинного фактора и «первичное», при котором этиологический или фактор риска не мог быть выявлен [3]. В этой классификации среди первичных форм патологии выделялись «артериальная плексиформная», «веноокклюзионная» и «тромбоэмболическая». При этом использование данной классификации было затруднено, так как первичные и вторичные формы были очень похожи по клинической, морфологической картине, а также по ответу на терапию. Новые данные о патогенезе ЛГ позволили в 1998 г. в Эвиане (Франция) на II Всемирном симпозиуме по ЛГ сформировать новую классификацию данного заболевания [4]. Именно тогда и появились показатели среднего давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при нагрузке как маркеры ЛГ. Также были выделены разные типы патологии на основе сходных клинических черт и этиологических факторов. Более современная классификация ЛГ была разработана в 2003 г. на III Всемирном симпозиуме по легочной артериальной гипертензии, который состоялся в Венеции (Италия) [5]. По сути была сохранена структура классификации 1998 г., при этом наиболее заметным изменением была замена термина «первичная ЛГ» на термин «идиопатическая ЛГ» (ИЛГ) в связи с тем, что наличие первичной ЛГ предполагает выделение вторичной, к которой относится большое количество разнообразных патологических состояний, не имеющих ценности для диагностики и дальнейшего лечения.

Изменения в классификациях происходили по мере накопления научных данных о патогенетических механизмах развития легочной гипертензии. Последней версией явилась классификация, разработанная на IV Всемирном симпозиуме по легочной артериальной гипертензии, проведенном в Дана Пойнт (США) [6]. Именно поступление новых научных данных привело к необходимости внести ряд изменений в существующую классификацию.

Клиническая классификация ЛГ Дана Пойнт (США, 2008 г.)

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ):

- 1.1. Идиопатическая ЛАГ
- 1.2. Наследственная:
 - 1.2.1. Мутация гена BMPR2 (рецептор костного морфогенетического белка типа 2)
 - 1.2.2. Мутации гена активин-рецептороподобной киназы 1 (ALK-1) и эндоглина (с/без наследственной геморрагической телеангиэктазии)
- 1.2.3. Неизвестная
- 1.3. Индуцированная лекарствами и токсинами
- 1.4. Ассоциированная, связанная с:
 - 1.4.1. Заболеваниями соединительной ткани
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекцией
 - 1.4.3. Портальной гипертензией
 - 1.4.4. Врожденными пороками сердца
 - 1.4.5. Шистосомозом
 - 1.4.6. Хронической гемолитической анемией
- 1.5. Персистирующая ЛГ новорожденных

1А. Легочная веноокклюзивная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз

2. ЛГ, связанная с патологией левых отделов сердца:

- 2.1. Систолическая дисфункция
- 2.2. Диастолическая дисфункция
- 2.3. Заболевания клапанного аппарата

3. ЛГ, связанная с респираторной патологией и/или гипоксией:

- 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- 3.2. Интерстициальные заболевания легких
- 3.3. Другие заболевания легких со смешанным обструктивно-рестриктивным поражением
- 3.4. Нарушения дыхания во время сна
- 3.5. Альвеолярная гиповентиляция
- 3.6. Хроническое пребывание на больших высотах
- 3.7. Патология развития

4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ

5. ЛГ с неясными и/или многофакторными механизмами:

- 5.1. Гематологические нарушения: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
- 5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангилейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулит
- 5.3. Метаболические нарушения: болезнь накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы
- 5.4. Другая патология: обструкция опухолью, фиброзирующий медиастит, хроническая почечная недостаточность у лиц, находящихся на диализе.

При ИЛГ патологические изменения затрагивают дистальные легочные артерии, диаметр которых не превышает 500 мкм. Эти изменения характеризуются гипертрофией средней оболочки артерий, пролиферацией интимы и фибротическими изменениями (как концентрическими, так и эксцентрическими), утолщением адвентиции и умеренной выраженности периваскулярными инфильтратами. Наблюдаются комплексные плексиформные и дилатационные поражения сосудов, а также участки тромбоза. При этом следует отметить, что легочные вены остаются интактными [7].

Необходимо отметить, что детали процесса, приводящего к развитию описанных изменений, остаются неизвестными. Установленным можно считать тот факт, что нет одного механизма, отвечающего за формирование клинической картины ИЛГ, это заболевание является мультифакторным.

Основные механизмы, приводящие к повышению сопротивления легочных сосудов, включают в себя вазоконстрикцию, ремоделирование сосудистой стенки, проявляющееся как пролиферативными, так и обструктивными изменениями, тромбообразование [8]. У пациентов с ЛГ выявлены протромботические изменения как на уровне дистальных, так и проксимальных эластических легочных артерий.

Повышенную вазоконстрикцию связывают с эндотелиальной дисфункцией и нарушением функционирования калиевых каналов гладкомышечных клеток (ГМК). При этом эндотелиальная дисфункция снижает продукцию вазодилаторов и антипролиферативных соединений, таких как NO и простаглин, одновременно приводя к повышению вазоконстрикторов и биологически активных веществ, усиливающих пролиферативные процессы (тромбоксан A₂ и эндотелин-1). На фоне снижения уровня вазодилаторов и соединений, ингибирующих пролиферацию ГМК, например, вазоинтестинального пептида, повышается сосудистое сопротивление и развивается ремоделирование сосудистой стенки, в которое вовлечено большое количество клеточных элементов (эндотелиальные клетки, ГМК, фибробласты и др.) [9, 10]. При этом в адвентиции пациентов с ЛГ определяется увеличенная продукция экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и тенасцин. Важным моментом является то, что не только изменения разных уровней биологически активных веществ приводят к изменению характеристик кровотока в сосудах легких, но существует и обратная зависимость: в эксперименте показано, что патологически низкий или высокий кровоток стимулирует

ет выработку эндотелием факторов, способствующих вазоконстрикции, а при нормализации кровотока вырабатываются факторы, способствующие вазодилатации [11].

Также важной частью патогенеза ЛГ является активация воспалительных процессов. В наибольшей степени это выражено у пациентов с ЛГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани, включая системную склеродермию, системную красную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, полимиозит, синдром Шегрена, ревматоидный артрит. В ряде работ показано, что применение противовоспалительной терапии (циклофосфамид и глюкокортикостероиды) на фоне системной красной волчанки, смешанного заболевания соединительной ткани приводило к улучшению течения ЛГ у некоторых пациентов [12, 13]. При этом эти данные необходимо подтверждать в ходе рандомизированных клинических исследований, так как количества больных, включенных в опубликованные работы, недостаточно для формирования заключения о целесообразности такого подхода.

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 [14].

Показано, что более чем у 20% пациентов с ИЛГ выявляются циркулирующие антинуклеарные антитела [15]. Также при сравнении концентраций провоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови 29 пациентов с ИЛГ, которым планировалась пересадка легких, 9 пациентов с ЛГ на фоне ХОБЛ, а также 15 здоровых пациентов было выявлено, что при ИЛГ отмечалось значимое повышение уровня интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β ; 118 ± 36 ; 3 ± 1 ; и 3 ± 1 пкг/мл соответственно; $p < 0,001$). Также достоверно отличался и уровень ИЛ-6 (66 ± 20 пкг/мл) по сравнению со здоровыми (14 ± 6 пкг/мл; $p < 0,01$) [39]. Интересно отметить тот факт, что при выраженных различиях в содержании этих цитокинов, уровни фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в описанных группах достоверно не отличались. Ряд авторов 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 [16].

Процессы воспаления и ремоделирования сосудистой стенки не являются раздельными, они дополняют друг друга и приводят к формированию клинической картины ЛГ. Так, установлено, что у пациентов с ЛГ, ассоциированной со склеродермией, мононуклеарные воспалительные клетки окружают сосудистые участки плексиформных изменений, но при этом отсутствуют в неизмененных участках сосудов или экстравазкулярных структурах легких [17]. В эксперименте установлено, что антинуклеарные аутоантитела от пациентов с ЛГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, обладали способностью к повышению экспрессии молекул межклеточной адгезии, молекул гистосовместимости на эндотелиальных клетках, демонстрируя тот факт, что иммуновоспалительный ответ может вести к пролиферативной васкулопатии [18]. Важная роль воспалительных процессов в патогенезе ЛГ подтверждается тем, что вокруг плексиформных поражений обнаруживаются Т- и В-лимфоциты, а также дендритные клетки [19]. В случае ИЛГ также были выявлены воспалительные инфильтраты в участках плексиформных изменений у пациентов с тяжелыми формами заболевания [20].

Учитывая большую роль клеточных элементов в развитии ЛГ, необходимо выяснить: что привлекает эти клетки в зону формирования патологического очага? Для ответа на этот вопрос активные исследования проводятся для определения роли хемокинов в развитии ЛГ. Уже упомянутый RANTES является важным хемоаттрактантом для моноцитов и Т-клеток, он играет ключевую роль в

развитии таких заболеваний, как гломерулонефрит, артериит Такаясу и др. мРНК RANTES экспрессируется в легочных биоптатах при ЛГ выраженнее, чем в здоровом контроле. При этом установлено, что экспрессия RANTES ассоциирована с CD45⁺-воспалительными инфильтратами [21].

Важная роль хемокинов подтверждена после выявления повышения уровня MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) в плазме и легочной ткани пациентов с ИЛГ. Продemonстрирована секреция MCP-1 эндотелиальными клетками (особенно, у пациентов с ИЛГ) и, соответственно, увеличение притока моноцитов в зону воспаления. При этом экспрессия рецептора к MCP-1 на ГМК у данных пациентов значительно увеличена, что формирует дальнейшие предпосылки к формированию инфильтративных поражений [22].

Однако в последнее время среди хемокинов при ИЛГ основное внимание уделяется фракталкину (ФКН) – единственному CX3C-соединению, известному в настоящее время. Уникальность ФКН заключается в том, что он существует в двух формах – фиксированной и растворимой. В первом случае он экспрессируется на мембране эндотелиальных и эпителиальных клеток и служит в качестве молекулы адгезии. При этом считается, что ФКН активно экспрессируется на эндотелиальных клетках только при активации провоспалительными цитокинами [23]. При отсоединении от мембраны клетки (чаще всего под влиянием протеаз, в частности ADAM17 – ФНО- α конвертирующий фермент, ADAM10) [24, 25] ФКН проявляет активность как хемоаттрактант (в первую очередь для моноцитов и Т-лимфоцитов). Ряд авторов продемонстрировали прямую связь ФКН с провоспалительным ФНО- α при рассеянном склерозе. ФНО- α более чем в 100 раз повышал уровень мРНК и экспрессию ФКН, что было ассоциировано с увеличением содержания растворимой формы ФКН. Авторы сделали вывод о том, что данный фактор может регулировать трафик клеток иммунной системы в центральную нервную систему [26].

Как известно, приток лейкоцитов зависит от инициального захвата, роллинга, диапедеза клеток через эндотелий и миграции в зону воспаления. Ранее было показано, что ФКН не только увеличивает активацию лейкоцитов, но в отличие от других хемокинов влияет на каждый этап каскада лейкоцитарной адгезии [27]. В настоящее время очевидным является тот факт, что результирующее действие того или иного хемокина зависит не только от его прямого воздействия на клетку-мишень, но и особенностей сетевого взаимодействия с другими факторами хемотаксиса. Так, показано синергичное действие ФКН и MCP-1 на направленный хемотаксис моноцитов из общей циркуляции к участку воспаления [28]. Продemonстрировано, что стимуляция моноцитов моноцитарным хемотаксическим протеином в физиологических концентрациях значительно увеличивает их адгезию к иммобилизованному CX3CL1.

Важная патогенетическая роль CX3CL1 и его рецептора CX3CR1 уже была продемонстрирована на примере многих воспалительных заболеваний: ревматоидного артрита, диабетической нефропатии, волчаночного нефрита, гранулематоза Вегенера, бронхиальной астмы и др. При этом в ряде случаев ФКН рассматривается не только как маркер активности воспалительного процесса, но и как возможная терапевтическая цель для лечения заболеваний [29]. При хронических воспалительных заболеваниях активация системы CX3CL1/CX3CR1 играет негативную роль, при патологических состояниях, связанных с иммунной недостаточностью, наоборот, положительную. Например, повышение экспрессии ФКН ассоциировано с лучшим прогнозом у пациентов с аденокарциномой желудка [30].

Большое количество работ посвящено исследованию роли ФКН в развитии сердечно-сосудистой патологии. Продemonстрирована важность ФКН и генетических ва-

риаций его рецептора для развития рестеноза после коронарного стентирования [31]. Отмечается важная роль ФКН при отторжении трансплантированного сердца, ключевой роли ФКН в патогенезе острого отторжения трансплантата сердца и возможном использовании ФКН в дальнейшем как терапевтической цели в трансплантологии [32]. При аутоиммунном миокардите у крыс отмечена значительная экспрессия CX3CR1 на кардиомиоцитах [33]. В ряде работ с животными, у которых моделировался атеросклеротический процесс, продемонстрировано, что дефицит рецептора CX3CR1 приводил к значительному снижению инфильтрации моноцитов в сосудистую стенку и замедлению образования атеросклеротической бляшки [34].

Активные исследования ведутся по изучению роли ФКН в развитии ЛГ [14, 35–38]. В легких пациентов с ИЛГ по сравнению с контролем или с образцами, полученными от пациентов с ЛГ на фоне тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), отмечено увеличение экспрессии ФКН, а на циркулирующих CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитах – повышение экспрессии рецептора CX3CR1 [37].

Как уже указывалось, основным источником ФКН в сосудах являются эндотелиальные клетки, но ряд авторов убедительно доказали, что и ГМК сосудов могут экспрессировать ФКН, который служит молекулой адгезии на их поверхности, соединяясь с клетками воспаления (моноцитами). Экспрессия связанного с мембраной ФКН индуцируется на эндотелиальных клетках провоспалительными цитокинами, такими как интерферон- γ (ИФН- γ), ИЛ-1 β и ФНО- α [40]. Также ГМК при участии металлопротеиназ высвобождают растворимую форму ФКН, который служит в данном случае хемоаттрактантом. Эти процессы усиливаются при наличии в среде ИФН- γ и ФНО- α [41]. Таким образом, функционирует система ИФН- γ – ФНО- α – металлопротеиназы – ФКН, которая приводит к поступлению моноцитов к ГМК сосудов, что приводит к развитию воспалительного процесса в сосудистой стенке и развитию ее ремоделирования. ФКН относится к факторам, приводящим к пролиферации эндотелиальных и ГМК легочных артерий, что является важным звеном в развитии ИЛГ [38].

Помимо того, что ФКН функционирует как хемоаттрактант и молекула адгезии, он вызывает сосудистую дисфункцию путем стимуляции продукции активных кислородных соединений, что приводит к снижению биодоступности NO [42]. Также повреждение эндотелия сосудов может опосредоваться ФКН через адгезию естественных киллеров к эндотелиальным клеткам, при этом цитолитическая активность естественных киллеров лимфоцитов увеличивается в присутствии ФКН [43].

Однако данные исследований, проведенных рядом авторов, позволяют предположить, что ФКН играет неоднозначную роль в воспалительном процессе. CX3CL1 и его рецептор CX3CR1 определяются в разных органах и на разных клетках (например, макрофагах и дендритных клетках) не только при воспалении, но и при отсутствии активации. Утверждение, что его воздействие на активность воспалительной реакции всегда стимулирующее, по крайней мере, в ряде случаев не соответствует полученным данным. In vitro показано, что ответ макрофагов, обработанных разными концентрациями ФКН, на липополисахарид (ЛПС) различается. Так, при использовании 0,03 нМ ФКН после стимуляции ЛПС макрофаги секретировали вдвое меньше ФНО- α , чем макрофаги, которые стимулировались ЛПС без обработки ФКН. Необходимо отметить, что макрофаги, обработанные 3 нМ ФКН, после стимуляции ЛПС, напротив, увеличивали продукцию ФНО- α и ИЛ-23 [44] (который обладает провоспалительной активностью, увеличивает продукцию металлопротеиназы-9, ангиогенез и т.д.). Таким образом, учитывая полученные результаты, можно предположить, что ФКН, возможно, является регулятором воспалительного ответа и его действие зависит от концентрации этого хемокина.

Результаты наших собственных исследований совпадают с данными литературы о значимости ФКН как маркера и важного патогенетического звена в развитии ИЛГ. В рамках работы по изучению патогенетических аспектов ЛГ в НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК была проведена работа, в ходе которой определялся сывороточный уровень ФКН у пациентов с ЛГ разной этиологии [45]. В исследование были включены 62 пациента (21 мужчина и 41 женщина) с разными формами ЛГ длительностью заболевания от 1 года до 44 лет ($11,9 \pm 1,2$ года). Возрастной диапазон обследованных лиц составил от 18 до 85 лет ($49,2 \pm 2,1$). Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на пять групп в зависимости от генеза ЛГ.

Группа пациентов с ИЛГ (группа 1) состояла из 16 больных (5 мужчин, 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.

Группа пациентов с ассоциированными формами ЛГ состояла из 46 больных (16 мужчин, 30 женщин) в возрасте от 22 до 85 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:

- системной склеродермии (группа 2) – 12 больных (1 мужчина, 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 (группа 3) – 11 больных (8 мужчин, 3 женщин) в возрасте от 51 до 85 лет ($70,3 \pm 2,6$ года) с длительностью заболевания от 1 до 25 лет ($9,3 \pm 2,9$ года);
- ТЭЛА (группа 4) – 12 больных (7 мужчин, 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);
- резидуальной ЛГ (группа 5) – 11 женщин в возрасте от 22 до 52 лет ($41,7 \pm 3,4$ года) с длительностью заболевания от 5 до 44 лет ($17,5 \pm 3,8$ года).

Все пациенты с ИЛГ и ЛГ получали стандартную терапию дигидропиридиновыми антагонистами кальция, некоторые из них также получали антиагреганты и антикоагулянты, при наличии признаков задержки жидкости им назначали диуретики. Пациенты с системной склеродермией получали терапию глюкокортикостероидами по 5 мг в пересчете на преднизолон. Уровень ФКН определяли методом иммуноферментного анализа на тест-системах компании «RayBiotech» (США).

Важно отметить тот факт, что из 62 человек, включенных в исследование, уровень ФКН $\geq 0,1$ пкг/мл оказался всего у 14 пациентов, при этом 7 (50%) из них входили в группу пациентов с ИЛГ. У 25% пациентов с ИЛГ уровень ФКН составлял от 0,3 до 60 пкг/мл, в то время как в других группах он был значительно ниже и попадал в данный диапазон лишь у 8,3–9,0% пациентов. Необходимо отметить, что повышение ФКН у пациентов прямо коррелировало ($r=0,6$, $p<0,01$) с уровнем такого маркера воспаления, как ФНО- α .

Таким образом, учитывая приведенные данные литературы и результаты наших собственных исследований, можно сделать вывод о значимости ФКН не только в качестве еще одного маркера активности воспалительного процесса, но и важного фактора патогенеза ЛГ. Очевидно, что иммунопатологические процессы при ЛГ (и ИЛГ, в частности) объединены в сложную сеть взаимодействий, включающую в себя клеточные элементы, провоспалительные цитокины, хемокины и факторы роста. Необходимо дальнейшее активное изучение роли ФКН, его сетевых взаимодействий с другими хемокинами для понимания патогенеза ЛГ и, возможно, разработки на основе полученных данных патогенетических методов лечения данной патологии. Это тем более актуально, что в настоящее время уже получены данные о том, что ряд соединений (например, ресвератрол) снижает экспрессию ФКН на эндотелиальных клетках, индуцированную ФНО- α [46].

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время накапливаются доказательства значительной роли ФКН – единственного хемокина, существующего в растворимой и фиксированной формах, в патогенезе ИЛГ. Это позволяет рассматривать этот хемокин и его рецептор CX3CR1 в качестве важных маркеров активации воспалительного процесса, связанного с хемотаксисом разных лейкоцитов (в первую очередь, моноцитов и лимфоцитов) в зону воспаления. Результаты дальнейших исследований CX3CL1 с другими клеточными и гуморальными факторами воспалительного процесса, возможно, позволят на практике использовать ФКН как цель для терапевтических воздействий у пациентов с ИЛГ.

Литература

1. von Römberg, Ernst. *Über Sklerose der Lungenarterie (in German)*. *Dtsch Arch Klin Med* 48: 197–206.
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Идиопатическая легочная гипертензия. В кн.: *Респираторная медицина. В 2 т. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа* 2007.
3. Hatano S, Strasser R. *Primary pulmonary hypertension*. Geneva: World Health Organization, 1975.
4. Rich S, Rubin LJ, Abenbail L et al. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension (Evian, France, September 6–10, 1998). Geneva: The World Health Organization, 1998.
5. Simonneau G, Galis N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl. S): S5–12.
6. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (Suppl. 1): S43–54.
7. Galis N, Hoepfer M, Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–63.
8. Humbert M, Morrell NW, Archer SL et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S13–24.
9. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (Suppl. 1): S10–9.
10. Morrell N, Adnot S, Archer S et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (Suppl. 1): S20–S31.
11. Li M, Stenmark KR, Sbandas R, Tan W. Effects of pathological flow on pulmonary artery endothelial production of vasoactive mediators and growth factors. *J Vasc Res* 2009; 46 (6): 561–71.
12. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 130 (1): 182–9.
13. Jaïs 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.
14. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003; 22: 358–63.
15. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–23.
16. Amann 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.
17. Cool CD, Kennedy D, Voelkel NF, Tudor RF. Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection. *Human Pathol* 1997; 28: 434–42.
18. Okawa-Takatsuki M, Aotsuka S, Fujinami M et al. Up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) and class II MHC molecules on pulmonary artery endothelial cells by antibodies against U1-ribonucleoprotein. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 174–80.
19. Nicolls MR, Taraseviciene-Stewart L, Rai PR et al. Autoimmunity and pulmonary hypertension: a perspective. *Eur Respir J* 2005; 26 (6): 1110–8.
20. Tudor 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.
21. Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselin I et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (4): 534–9.
22. Sanchez O, Marcos E, Perros F et al. Role of endothelium-derived CC chemokine ligand 2 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (10): 1041–7.
23. Bazzan JF, Bacon KB, Hardiman G et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature* 1997; 385 (6617): 640–4.
24. Garton KJ, Gough PJ, Blobel CP et al. Tumor necrosis factor- α -converting enzyme (ADAM17) mediates the cleavage and shedding of fractalkine (CX3CL1). *J Biol Chem* 2001; 276 (41): 37993–8001.
25. Hundhausen C, Misztela D, Berkhout TA et al. The disintegrin-like metalloproteinase ADAM10 is involved in constitutive cleavage of CX3CL1 (fractalkine) and regulates CX3CL1-mediated cell-cell adhesion. *Blood* 2003; 102: 1186–95.
26. Hurst LA, Bunning RA, Couraud PO. Expression of ADAM-17, TIMP-3 and fractalkine in the human adult brain endothelial cell line, bCMEC/D3, following pro-inflammatory cytokine treatment. *J Neuroimmunol* 2009; 210 (1–2): 108–12.
27. Fong AM, Robinson LA, Streebner 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.
28. Green S, Han KH, Chen Y et al. The CC chemokine MCP-1 stimulates surface expression of CX3CR1 and enhances the adhesion of monocytes to fractalkine/CX3CL1 via p38 MAPK. *J Immunol* 2006; 176 (12): 7412–20.
29. Murphy G, Caplice N, Molloy M et al. Fractalkine in rheumatoid arthritis: a review to date. *Rheumatology (Oxford)*, 2008.
30. Hyakudomi M, Matsubara T, Hyakudomi R et al. Increased expression of fractalkine is correlated with a better prognosis and an increased number of both CD8+ T cells and natural killer cells in gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (6): 1775–82.
31. Niessner A, Marculescu R, Kvakan H et al. Fractalkine receptor polymorphisms V249I and T280M as genetic risk factors for restenosis. *Thromb Haemostasis* 2005; 94 (6): 1251–6.
32. Robinson LA, Nataraj C, Thomas DW et al. A role for fractalkine and its receptor (CX3CR1) in cardiac allograft rejection. *J Immunol* 2000; 165 (11): 6067–72.
33. Yoshida T, Hanawa H, Toba K et al. Expression of immunological molecules by cardiomyocytes and inflammatory and interstitial cells in rat autoimmune myocarditis. *Cardiovasc Res* 2005; 68 (2): 278–88.
34. Combadiere C, Potteaux S, Gao JL et al. Decreased atherosclerotic lesion formation in CX3CR1/apolipoprotein E double knockout mice. *Circulation* 2003; 107: 1009–16.
35. Chen XJ, Cheng DY, Yang L, Xia XQ. The change of fractalkine in serum and pulmonary arterioles of hypoxic rat. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007; 38 (5): 756–60.
36. Marasini B, Cossutta R, Selmi C et al. Polymorphism of the fractalkine receptor CX3CR1 and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Dev Immunol* 2005; 12 (4): 275–9.
37. Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P et al. CX3C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1419–25.
38. Perros F, Dorfmueller P, Souza R et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 937–43.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Schiffer A, Schulz C, Fraccarollo D et al. The CX3C chemokine fractalkine induces vascular dysfunction by generation of superoxide anions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 (1): 55–62.
43. Yoneda O, Imai T, Goda S et al. Fractalkine-mediated endothelial cell injury by NK cells. *J Immunol* 2000; 164 (8): 4055–62.
44. Mizutani N, Sakurai T, Shibata T et al. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by fractalkine. *Immunol* 2007; 179: 7478–87.
45. Nakonechnikov S. Evaluation of the fractalkine level in patients with different genesis of pulmonary hypertension. *J Clin Hypertens* 2008; 10 (5; Suppl. A): 120.
46. 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.

Антигипертензивная терапия во вторичной профилактике инсульта и постинсультной деменции

О.Д.Остроумова, О.Б.Степура, О.В.Бондарец, Т.Ф.Гусева
МГМСУ

Резюме

Статья посвящена проблеме вторичной профилактики инсульта и сосудистой деменции. Рассмотрены медицинские и социальные последствия данной проблемы. Подчеркивается ключевая роль антигипертензивной терапии во вторичной профилактике цереброваскулярных осложнений. Приведены данные, полученные из многоцентровых исследований, подтверждающие необходимость антигипертензивной терапии у данной категории больных. Рассмотрены вопросы эффективности и безопасности терапии, основанной на ингибиторе ангиотензинпревращающего фермента периндоприле аргинине (Престариум А, «Лаборатории Сервье»).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, сосудистая деменция, антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл аргинин.

Antihypertensive therapy in the secondary prevention of stroke and poststroke dementia

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

Summary: the paper deals with the secondary prevention of stroke and vascular dementia. The medical and social consequences of this problem are considered. The key role of antihypertensive therapy in the secondary prevention of cerebrovascular events is emphasized. The data from multicenter studies supporting that there is a need for antihypertensive therapy in this category of patients are given. The efficiency and safety of the therapy based on the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril arginine are considered.

Keywords: arterial hypertension, stroke, vascular dementia, antihypertensive therapy, angiotensin-converting enzyme inhibitors, perindopril arginine

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета

Степура Ольга Борисовна – д-р мед. наук, проф., зам. директора ГИТА КЛИНИК по лечебной работе

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ

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

Сосудистые заболевания мозга занимают 2-е место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и общей смертности населения (23,4%) [1]. Показатель заболеваемости инсультом среди лиц трудоспособного возраста в России увеличился за последние 10 лет более чем на 30% [2]. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения, 1/3 перенесших его больных нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности [2]. Стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт, включая стационарное лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составляет в нашей стране 127 тыс. руб. в год, т.е. общая сумма прямых расходов на инсульт (из расчета 499 тыс. случаев в год) составляет 63,4 млрд руб. [2]. Непрямые расходы на инсульт, оцениваемые по потере внутреннего валового продукта страны (ВВП) из-за преждевременной смертности, инвалидности и временной нетрудоспособности населения, составляют в России около 304 млрд руб. в год [2]. По данным ВОЗ, за период 2005–2015 гг. потеря ВВП в России из-за преждевременных смертей от сосудистых причин может составить 8,2 трлн руб. [2]. Поэтому вопросы вторичной профилактики инсульта являются важной медицинской и социальной задачей.

Одной из главных задач успешной вторичной профилактики повторного ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) является снижение артериального давления (АД). В настоящее время это положение не вызывает сомнений. Так, в ныне действующей 3-й редакции Российских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) записано, что «снижение АД высокоэффективно как в первичной, так и во вторичной профилактике мозгового инсульта ишемического и геморрагического типов даже у пациентов с высоким нормальным АД. Если роль снижения АД не вызывает сомнений, то для уточнения способности различных классов антигипертензивных препаратов снижать риск цереброваскулярных осложнений требуются дальнейшие исследова-

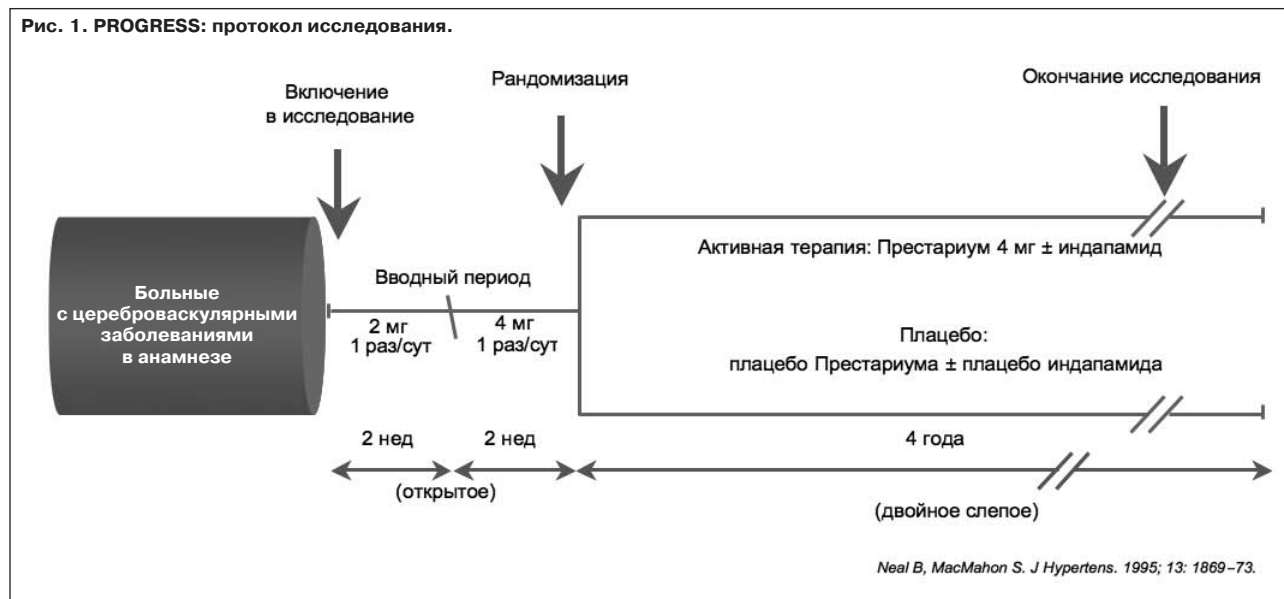
ния» [3]. А ведь еще 15 лет назад перед началом исследования the PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) имелись лишь немногочисленные данные, которые только косвенно указывали на положительный эффект антигипертензивной терапии в профилактике повторного мозгового инсульта. Более того, многие авторы полагали, что снижение уровня АД у больных с анамnestическими указаниями на цереброваскулярные заболевания небезопасно.

Поэтому, а также учитывая резко увеличившуюся частоту цереброваскулярных заболеваний во всех странах мира, было принято решение провести клиническое исследование PROGRESS, результаты которого позволили бы достоверно оценить эффективность терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприлом в предупреждении повторного мозгового инсульта и других сосудистых осложнений. Почему в качестве антигипертензивного средства был выбран именно периндоприл? Известно, что периндоприл в дозе 4 мг обеспечивает эффективный контроль АД в течение 24 ч при однократном суточном приеме, у него нет отрицательного влияния на мозговую кровоток у больных, перенесших инсульт, на фоне терапии периндоприлом **риск артериальной гипотензии очень низок, наконец, имеются данные, что периндоприл обеспечивает восстановление структуры и функции артерий** [4–7].

Основной конечной точкой исследования PROGRESS являлась частота мозгового инсульта (приведшего к смерти больного или нет). Дополнительные конечные точки: частота мозгового инсульта, приведшего к смерти или инвалидизации больного, суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений (мозговой инсульт и инфаркт миокарда, не приведшие к смерти, а также смертность от любых сердечно-сосудистых заболеваний), общая смертность, частота госпитализаций, деменция и нарушение когнитивных функций [8].

В исследовании PROGRESS под наблюдением находились больные с указаниями на мозговой инсульт или предшествующее нарушение мозгового кровообращения в анам-

Рис. 1. PROGRESS: протокол исследования.



незе (в предшествующие 5 лет). Необходимо подчеркнуть, что уровень АД не являлся критерием включения, и поэтому под наблюдением находились не только больные АГ, но и больные с нормальным АД, ранее перенесшие мозговой инсульт [8].

Во время подготовительного периода (4 нед) все больные получали терапию Престариумом (рис. 1). Затем больные были рандомизированы на группы и получали периндоприл (при необходимости в комбинации с индапамидом) или плацебо. Также очень важно подчеркнуть, что решение о назначении больному индапамида в комбинацию к Престариуму принимал лечащий врач: рандомизации больных на эти две подгруппы не проводили. Больные находились под наблюдением в течение 4 лет.

Несмотря на большое количество рандомизированных больных, различия в исходных показателях между данными больных, включенных в группы активного лечения и плацебо, полностью отсутствовали. В группах активного лечения и плацебо средний возраст больных составил 64 года, из них мужчин 70%, представителей европеоидной расы – 61%. Большинство больных из двух групп (активного лечения и группы плацебо) перенесли мозговой инсульт (ТИА отмечена только у 22% включенных в исследование лиц). Наиболее распространенной формой мозгового инсульта был инфаркт мозга, что указывает на большую частоту ишемического инсульта по сравнению с геморрагическим. Примерно 20% больных имели сахарный диабет или ишемическую болезнь сердца. На момент включения в исследование средний уровень АД составлял у больных двух групп 147/86 мм рт. ст. Следовательно, в исследовании PROGRESS под наблюдением находились больные с анамнестическими указаниями на цереброваскулярные заболевания, имеющие как нормальное, так и высокое АД, т.е. АГ (примерно поровну) [8].

Перед началом участия в исследовании около 50% больных уже получали антигипертензивную терапию.

На рис. 2 представлено среднее снижение уровня систолического и диастолического АД, наблюдавшееся в ходе всего исследования у больных из групп активного лечения и плацебо, различия были статистически достоверны и составили 9,0/4,0 мм рт. ст. [8]. Эти данные наглядно демонстрируют стойкое снижение уровня АД у больных, получавших периндоприл в течение 4 лет. Выраженный и продолжительный антигипертензивный эффект периндоприла имеет большое значение, так как цель исследования PROGRESS заключалась в том, чтобы выяснить, способствует ли антигипертензивная терапия этим препаратом уменьшению риска развития повторного мозгового инсульта. Необходимо отметить, что представленные на графике данные, подтверждающие выраженный антиги-

Рис. 2. PROGRESS: различия в уровне АД.

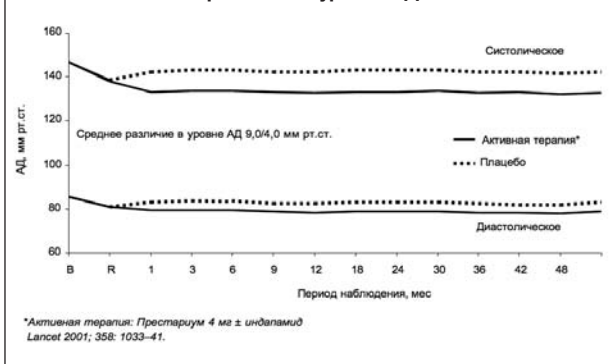
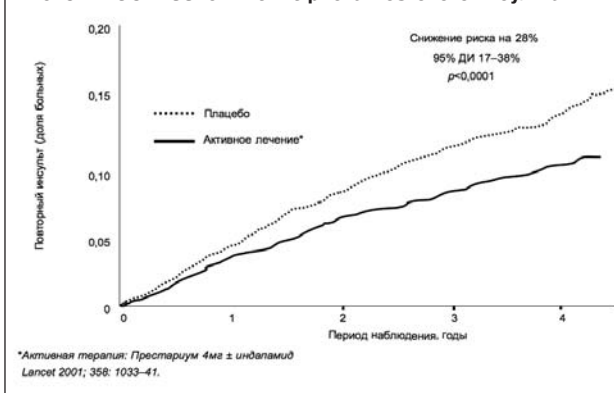


Рис. 3. PROGRESS: снижение риска мозгового инсульта.



пертензивный эффект периндоприла, являются усредненными и получены у всех больных, в том числе имевших нормальное АД.

Главным результатом исследования PROGRESS явился тот факт, что активная антигипертензивная терапия, основанная на периндоприле, сопровождается достоверным снижением риска повторного мозгового инсульта на 28% (рис. 3) [8]. Показанные на графике кривые расходятся практически в начале координат (что соответствует первым месяцам лечения). Теоретически это может означать, что положительный эффект терапии периндоприлом будет проявляться у больных этой категории в ранние сроки после назначения препарата. Более того, эти кривые расходятся на протяжении всего исследования, свидетельствуя о том, что положительный эффект терапии периндоприлом усиливается пропорционально увеличению продолжительности приема препарата. Было

также выявлено, что антигипертензивная терапия, основанная на периндоприле, обеспечивает достоверное снижение риска повторного мозгового инсульта любого типа (рис. 4). На фоне терапии периндоприлом у больных достоверно уменьшается риск ишемического (наиболее распространенный тип мозгового инсульта) и геморрагического инсультов (в последнем случае на 50% – результат, имеющий первостепенное значение, поскольку до этого практически не было данных, свидетельствующих об эффективности медикаментозной профилактики повторного геморрагического инсульта). Кроме того, основанная на периндоприле терапия сочетается с достоверным снижением частоты мозговых инсультов различной тяжести (как приводящих, так и не приводящих к смерти или инвалидизации больного). Другими словами, на фоне терапии периндоприлом уменьшается количество больных, у которых может развиваться тяжелый мозговой инсульт, при этом количество случаев малого инсульта не изменяется.

Очень важным результатом исследования явился тот факт, что антигипертензивная терапия, основанная на периндоприле, способствует снижению риска мозгового инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений не только у больных АГ, но и у лиц с нормальным уровнем АД (рис. 5) [8]. Другими словами, положительный эффект терапии периндоприлом у больных этой категории не зависел от исходного уровня АД, а также возраста больных или анамнестических указаний на другие заболевания.

Также необходимо отметить небольшие различия в частоте побочных эффектов, возникавших у больных в группах активного антигипертензивного лечения и плацебо. Следовательно, больные переносили активную терапию так же хорошо, как и прием плацебо. Во-вторых, следует обратить внимание на то, что в группе активного лечения периндоприлом сухой кашель и артериальная гипотензия наблюдались лишь у небольшого количества больных. Именно эти побочные эффекты – наиболее частая причина отмены ингибиторов АПФ, однако в исследовании PROGRESS на фоне терапии периндоприлом сухой кашель или артериальная гипотензия возникали у больных крайне редко. Низкая частота артериальной гипотензии является тем более значимым показателем, если учитывать, что около 50% больных из этой группы на момент включения в исследование имели нормальный уровень АД. Эти данные полностью подтверждают безопасность применения периндоприла у больных, перенесших мозговой инсульт.

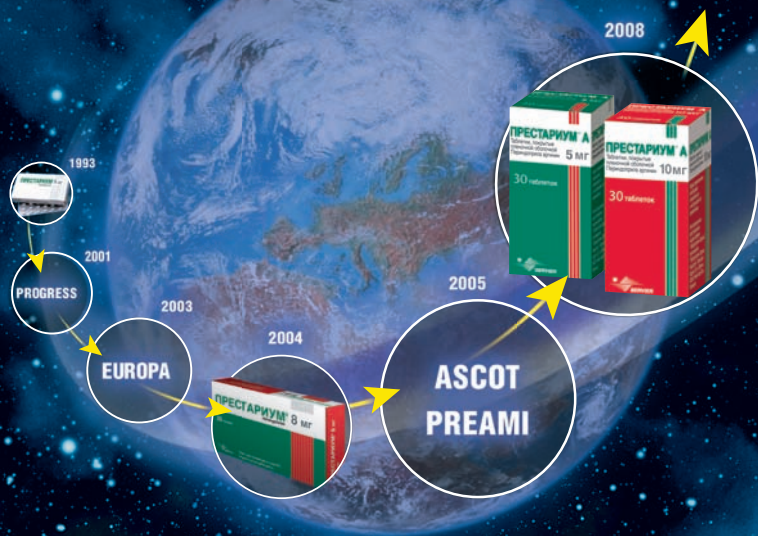
Результаты исследования PROGRESS внесли ясность в вопрос о необходимости снижения АД для эффективной вторичной профилактики инсульта. Однако крайне важно помнить, что у данной категории больных АД следует снижать постепенно с использованием этапной схемы, учитывая индивидуальную переносимость и избегая эпизодов гипотонии (!). Особый контроль АД необходим в ночные часы [3].

Еще одним осложнением АГ со стороны головного мозга как органа-мишени является сосудистая деменция. Сосудистая деменция – синдром, возникающий при различных цереброваскулярных заболеваниях и характеризующийся множественным нарушением когнитивных функций (память, мышление, внимание и т.д.), приводящих к социальной дезадаптации [9]. Если же нарушения когнитивных функций имеют место, но они не приводят к дезадаптации пациента (в быту и в профессиональной сфере), принято употреблять термин «когнитивные нарушения».

Постинсультную деменцию принято диагностировать при наличии ее временной связи с клинически явным эпизодом нарушения мозгового кровообращения. Она может проявляться в первые 3 мес после инсульта (ранняя постинсультная деменция) или в более поздние сроки, но обычно не позднее года после инсульта (поздняя постинсультная деменция) [10].

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

ПРЕСТАРИУМ® А от 5 до 10 мг
ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН 1 раз в день

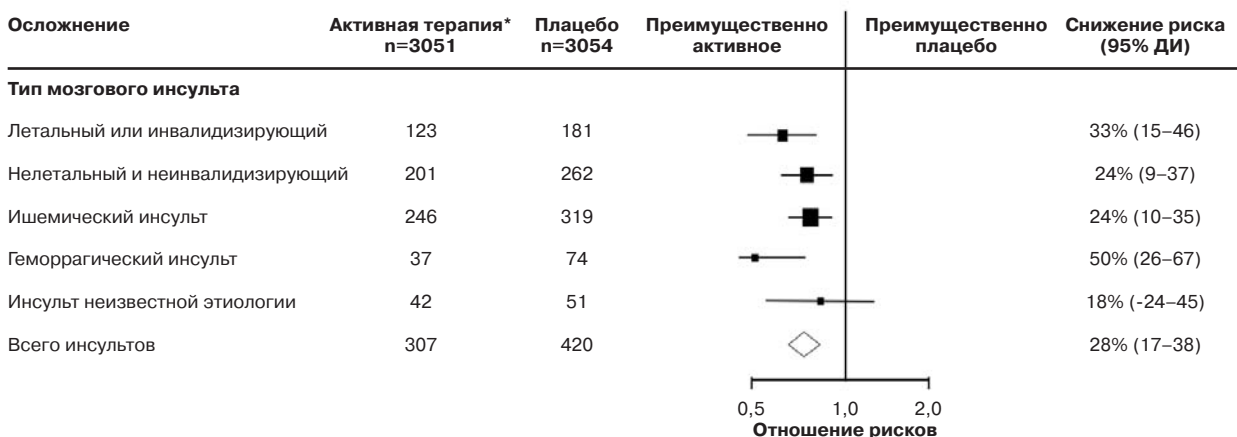


**Престариум А -
гарантия
доказанной
эффективности**

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
тél.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.
Reg. номер: ЛСР-000257/08 от 29.01.2008

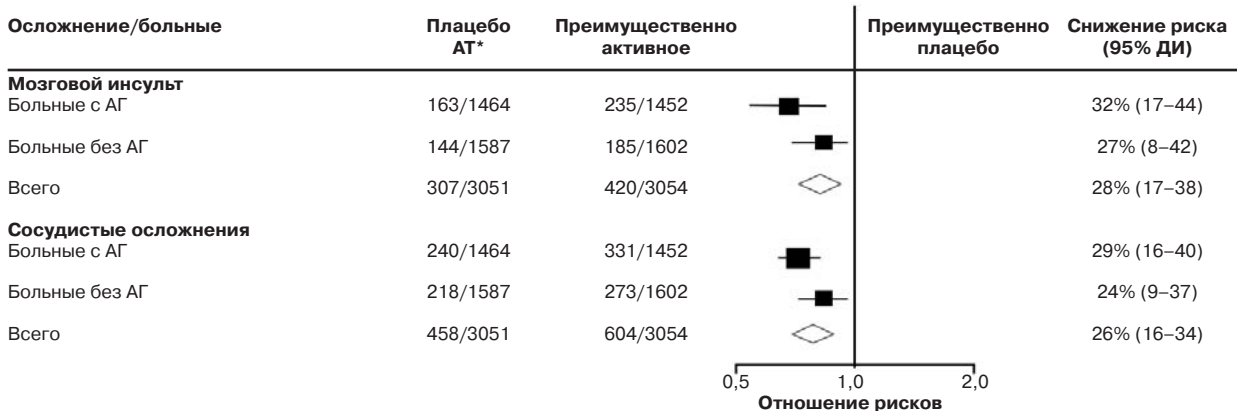


Рис. 4. PROGRESS: тип мозгового инсульта.



*Активная терапия: Престариум 4 мг ± индапамид
Lancet 2001; 358: 1033–41.

Рис. 5. PROGRESS: снижение риска у больных с повышенным и нормальным уровнем АД.



*Активная терапия (АТ): Престариум 4 мг ± индапамид
Lancet 2001; 358: 1033–41.

Когнитивные нарушения различной степени тяжести выявляются у 40–70% пациентов, перенесших инсульт, в среднем примерно у половины пациентов [11]. Распространенность деменции в первые 3–6 мес после инсульта колеблется от 5 до 32%, а спустя 12 мес – от 8 до 26% [12]. Большинство исследований показывает, что наиболее высок риск развития деменции в первые 6 мес после инсульта, однако повышенный риск возникновения деменции у лиц, перенесших инсульт, сохраняется по крайней мере в течение нескольких лет. В популяционных исследованиях доля пациентов с деменцией среди общего числа лиц, перенесших инсульт, составила 7%, после 3 лет – 10%, после 25 лет – 48%. В клинических исследованиях доля пациентов с деменцией спустя год после инсульта варьирует от 9 до 17%, после 3 лет – от 24 до 28%, спустя 5 лет она составляет 32%. Таким образом, в 5-летней перспективе риск развития деменции у лиц, перенесших инсульт, оказывается примерно в 4–5 раз выше, чем в общей популяции [11, 12].

Более частой причиной сосудистого поражения мозга, ведущего к постинсультной деменции, является поражение экстра- и интракраниальных сосудов крупного и среднего калибра (церебральная макроангиопатия). Наиболее распространенной формой церебральной макроангиопатии является атеросклероз. Более редкая причина – кардиогенная эмболия, обычно повторная (при постоянной форме мерцательной аритмии, пороках сердца и т.д.) [13].

В основе развития постинсультной деменции могут лежать следующие варианты поражения мозга [14]:

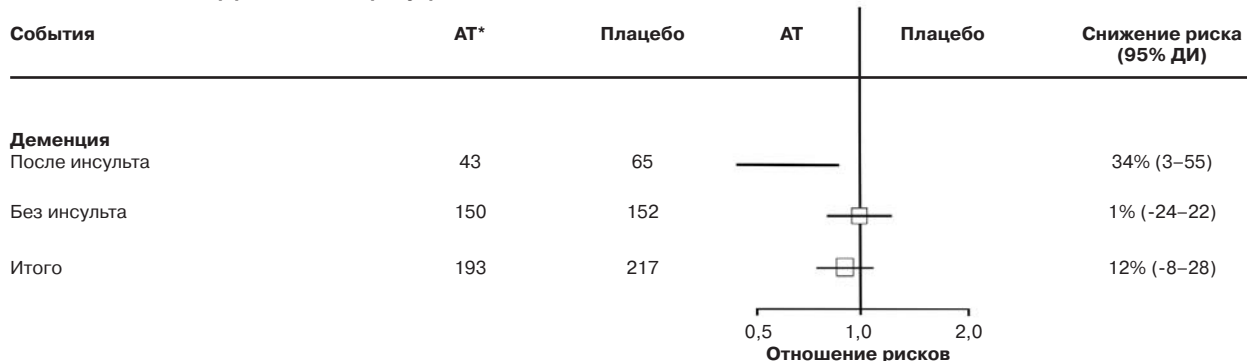
– инфаркт «стратегической зоны» мозга, имеющей наиболее тесное отношение к регуляции психических функций (угловая извилина, таламус, лимбические структуры, лобная доля, базальные ганглии);

- мультиинфарктное состояние;
- внутримозговое кровоизлияние;
- сочетание инфарктов или кровоизлияния с диффузным поражением белого вещества;
- сочетание сосудистого поражения мозга и альцгеймеровских изменений в мозге.

Более корректно постинсультную деменцию рассматривать как мультифакторное состояние, в развитии которого важную роль, помимо самого инсульта, может играть целый ряд других факторов (пожилой возраст, преморбидные когнитивные нарушения, дополнительная церебральная патология, АГ, сахарный диабет, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия и т.д.) [14].

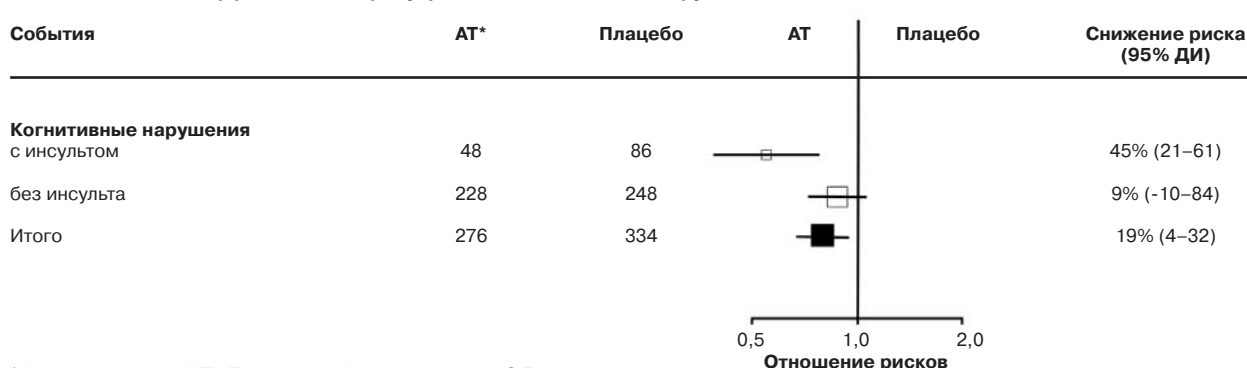
Ключевое значение в предупреждении деменции имеет адекватная коррекция сосудистых факторов риска, прежде всего АГ [14]. В цитируемом выше исследовании PROGRESS было впервые изучено влияние антигипертензивной терапии на профилактику постинсультной деменции. Методом выявления деменции и/или когнитивных нарушений в исследовании PROGRESS явился опросник MMSE. На момент включения в исследование средний балл по этому опроснику достоверно не отличался между группами активной антигипертензивной терапии и плацебо. Согласно полученным результатам, терапия, основанная на периндоприле, достоверно снижает частоту новых случаев постинсультной деменции в подгруппе больных, у которых за время участия в исследовании случился повторный инсульт, на 34% (рис. 6) [15]. Что касается когнитивных нарушений, то антигипертензивная терапия периндоприлом+/-индапамид снижала вероятность их появления на 19% (рис. 7) [15]. Особенно эффе-

Рис. 6. PROGRESS: эффективность предупреждения деменции.



*Активная терапия (АТ): Престариум 4 мг ± индапамид 2,5 мг
Reference: Arch Int Med 2003; 163: 1069-75.

Рис. 7. PROGRESS: эффективность предупреждения когнитивных нарушений.



*Активная терапия (АТ): Престариум 4 мг ± индапамид 2,5 мг
Reference: Arch Int Med 2003; 163: 1069-75.

ктивная терапия периндоприлом аргинином (Престариум А, «Лаборатории Сервье») в отношении профилактики когнитивных нарушений, также была в подгруппе больных, у которых за время участия в исследовании все-таки развился повторный инсульт: риск развития у них когнитивных нарушений снизился на 45% (см. рис. 7) [15].

Таким образом, результаты исследования PROGRESS демонстрируют, что антигипертензивная терапия может отсрочить появление когнитивной дисфункции и/или деменции.

В настоящее время проблема вторичной профилактики цереброваскулярных осложнений АГ (инсульта, деменции) по-прежнему является крайне актуальной и активно изучается. Существует еще много нерешенных вопросов, ответы на которые будут получены после проведения крупных многоцентровых рандомизированных исследований.

Литература

1. Смертность населения Российской Федерации, 1998 г. (статистические материалы). М.: Минздрав РФ, 2006; 36.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журн. неврол. и психиатр. 2007; 8: 4-10.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр). Кардиоваск. тер. и проф. 2008; 6 (Прил. 2): 3-32.
4. Matsumoto K, Morishita R, Moriguchi A et al. Inhibition of neointima by angiotensin-converting enzyme inhibitor in porcine coronary artery balloon-injury model. Hypertension. 2001;37:270-4.

5. Candido R, Jandeleit, Dabm K et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. Circulation. 2002; 106: 246-53.
6. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. Cardiovasc Res. 2007;73:237-46.
7. Tropeano A, Boutouyrie P, Pannier B et al. Brachial pressure independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. Hypertension. 2006; 48: 1-7.
8. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.
9. Дамулин И.В. Сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера. М., 2002.
10. Левин О.С., Усольцева Н.А., Юнищенко Н.А. Постинсультные когнитивные нарушения. Трудный пациент 2007; 8: 26-9.
11. Robinson RG. The clinical neuropsychiatry of stroke. Cambridge: University Press, 2006; C470.
12. Leys D, Henon H, Mackowiak-Condoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. Lancet Neurol 2005; 752-9.
13. Суслина З.А., Варакин Ю.А., Вережагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: Медпресс-информ, 2006.
14. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
15. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Int Med. 2003; 163: 1069-75.

— * —

Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА

И.Е.Чазова¹, Ю.А.Карпов¹, А.В.Вигдорчик² от лица исследовательской группы*

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс,

²«Новартис Фарма», Россия

Резюме. Основной целью исследования являлось изучение антигипертензивной эффективности комбинации амлодипина и валсартана в условиях реальной клинической практики в России.

Методы. Данное исследование было многоцентровым открытым наблюдательным не интервенционным постмаркетинговым и являлось частью многонационального международного протокола.

Результаты. 956 пациентов с гипертензией были включены в России, 4 пациента выбыли, 952 завершили участие по плану. Средний возраст 56 лет, 49,8% мужчины, 25,2% курильщики, у 41,4% имелась ишемическая болезнь сердца, у 28,4% – сердечная недостаточность, у 21% – сахарный диабет, 92,3% получали антигипертензивную терапию до назначения комбинации амлодипин/валсартан и включения в данное исследование (75,3% исходно получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 60,7% – диуретики, 47,2% – β-адреноблокаторы, 24% – антагонисты кальция). Исходный уровень артериального давления ($171,8 \pm 17,4/101,5 \pm 9,3$ мм рт. ст.) достоверно снизился на $41,8/20,6$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) в течение 12 недель лечения. Целевого уровня артериального давления менее 140/90 мм рт. ст. достигли 76,5% пациентов. При этом в качестве сопутствующей терапии только 17,3% пациентов получали β-адреноблокаторы и 16,5% – диуретики. Снижение уровня артериального давления было наименьшим у пациентов с артериальной гипертензией 1-й степени и наибольшим у пациентов с артериальной гипертензией 3-й степени.

Заключение. Наши результаты демонстрируют мощное снижение артериального давления при применении комбинации амлодипина и валсартана в условиях реальной клинической практики в России.

Efficacy and safety of amlodipine and valsartan combination in treatment of arterial hypertension in real life practice: first results of the Russian observational study EXTRA

IE.Chazova¹, YA.Karpov¹, AV.Vigdorcbik² on behalf of research group

¹Russian Cardiology Research Complex,

²Novartis Pharma Russia

Summary. The aim of our analysis was to evaluate the efficacy of amlodipine/valsartan (A/V) free combination in a large subgroup of Russian Caucasian patients (pts).

Methods: This was a multi-centre, multinational, open-label observational non-interventional post marketing surveillance study.

Results: 956 pts with hypertension (HTN) were enrolled in Russia, 4 pts discontinued the study, and 952 completed: mean age 56,0 yrs, 49.8% men, 25.2% smokers, 41.4% had coronary heart disease, 28.4% had heart failure, 21.0% diabetic, 92.3% received HTN treatment before they were prescribed A/V and enrolled in our study (75.3% ACE inhibitors, 60.7% diuretics, 47.2% β-blockers, 24.0% calcium antagonists). The baseline SBP/DBP ($171,8 \pm 17,4/101,5 \pm 9,3$ mmHg) was reduced by $41,8/20,6$ mmHg ($p < 0,0001$) during 12 wks of A/V treatment. 76.5% of pts reached BP goal $< 140/90$ mmHg. Only 17.3% pts received β-blockers and 16.5% diuretics concomitantly. We analyzed data for pts on stable doses of A/V and observed dose-dependent BP drops. The BP reduction was smallest in pts with grade I HTN and greatest in grade III pts. Conclusion: Our results show powerful BP drops achieved with A/V combination in a real life setting in Caucasian pts.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является основной причиной смерти в мире [1] и встречается со стандартизованной по возрасту и полу частотой от 28% в Северной Америке до 44% в европейских странах [2]. Примерно 54% всех случаев инсульта и 47% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) во всем мире связаны с повышенным артериальным давлением (АД) в соответствии с недавно опубликованными результатами эпидемиологического анализа [3]. Неудивительно, что около 80% бремени осложнений арте-

риальной гипертензии приходится на страны с низким и средним уровнем доходов населения, таких как Азия, Латинская Америка, Ближний Восток, Африка и Европа [3]. Установлено, что риск сердечно-сосудистых осложнений удваивается при повышении уровня АД на каждые 20/10 мм рт. ст. выше «здорового» уровня (115/75 мм рт. ст.), определяя тем самым необходимость расширения и усиления мер по лечению и профилактике гипертензии в условиях рутинной клинической практики в мире в целом и в России в частности [4].

*Исследовательская группа: Абазова ИМ, Абдолиева СА, Абрамова НА, Авдеева ОВ, Агапова ВЛ, Агоева МБ, Адамов ВЛ, Александрова ВЛ, Алфёрова ИВ, Андриянов МТ, Арсеньева ОА, Артамонова ЮВ, Архипова ЮВ, Ахтылов МН, Ашуган СА, Багдулина ЕН, Балкова СФ, Барац ЕС, Барбарин ИИ, Безлюдова ЕА, Белая ВА, Беловолова ТИ, Березин МВ, Березина ЕГ, Богомолова СВ, Богородский ОМ, Бородин АА, Бугаец ЛГ, Бугров ВЮ, Бушмакина ЛЮ, Валикулова ФЮ, Варнакова ЛН, Васильева ЕН, Васильева ЛБ, Вахрулина НК, Великанина ИА, Верховская ВА, Верхогурова ОА, Вершинина АМ, Ветрова ИЛ, Власова ОВ, Воронкова НБ, Галушкова СВ, Герасимова ОА, Гимадеева РИ, Глотко НА, Глуценко НЛ, Глоткин МВ, Горбачева ЕВ, Горбунова ЕН, Гравислин ТЮ, Григорян ЦА, Гриндеева АВ, Гуков АО, Гусева ЮГ, Дворников ВЭ, Джха ОО, Диденко ОИ, Дикарева ТВ, Дудиева МГ, Дулепова АА, Дурникова ОИ, Евдокимова ОВ, Евстигнеева ЛГ, Егорова НА, Елисеева НЛ, Еникеева ГР, Еременко ИА, Ерохина ТА, Ефимова НВ, Жевагина ИА, Жукова ЕВ, Зайцев ЮЕ, Зайцева АД, Зайцева НБ, Запольских ЛЛ, Захарова ЯВ, Зорина ЯН, Зубаткина ТН, Зубеева ГН, Иваненко ВВ, Иванюшина НИ, Иволгин ЕМ, Ивочкина МИ, Игнатеева ТГ, Ильиных ЕА, Ильичева ГА, Казанская ЕМ, Каледин ОЛ, Каливо ОЛ, Калинин МН, Карагузина ТН, Каранасова ТМ, Карманова ИВ, Карпова ОГ, Карчук ВИ, Картина НЛ, Кыракозов ДА, Ковалева НА, Комаров АА, Комарова НА, Комелов ВЛ, Корешкина МИ, Короткина НВ, Кузнецова ТВ, Кулакова ЛА, Кулибаба СА, Кутузова СА, Лазурин ИЕ, Ларионова АЛ, Латыпова ЛФ, Левшин АВ, Леонидова АЗ, Лисина СВ, Лопухина МД, Лукина ЕЮ, Лысенко МН, Мазанко ОЕ, Маклакова МЛ, Малюткина ТВ, Мамикова ЛР, Манчева ИД, Мелкова НВ, Мельникова ЛА, Мельникова СВ, Миронова ЕЕ, Митрохина ТВ, Митрошина ТН, Мищенко НГ, Мозерова ЕМ, Мокиевская АН, Молчанова ИВ, Морозов СЛ, Музалевский ИИ, Мусуров ТЛ, Мухаметрахимова АР, Набиуллина ТА, Никонорова НН, Олейникова НВ, Остапенко НВ, Перкова ЕМ, Пермякова ОВ, Петров ЭВ, Петрова АР, Петрушичева СВ, Плахова СЛ, Подболотова АВ, Позднякова ОС, Поспелова НВ, Приятельева МЮ, Пронина НН, Пухова МБ, Рассказова Рачичкина ЗВ, Репкина ЮВ, Розбицкая ИИ, Романенко ВВ, Румянцева НВ, Рустамова ЗС, Рыбакова ТВ, Рыбальченко ЕВ, Рыбинская АН, Рыжкова ЕС, Рязанцева ЛГ, Савельева НЮ, Салухов ВВ, Свицина СА, Севодина РК, Семухина ЕН, Сидоров ДВ, Силантьева ЛБ, Скюдаринова ТВ, Смирнова Сокол НИ, Соколов АИ, Соломко ЛМ, Сотия РВ, Соснина ГВ, Столярова НИ, Стрельцова ОВ, Стрелогова ВЛ, Стрелина ТК, Суликов Сухорослова ТА, Тарловская ЕИ, Трапезникова ЕВ, Труфанова НВ, Тышкевич СН, Тюрин ИА, Узденова АБ, Федотова НГ, Харнетьева НЛ, Хачатурян ЛЭ, Хлебосолова НБ, Цветкова ЛА, Чаадаева МИ, Чубукова НА, Чукова ЕВ, Чукова ЕВ, Шабалина ЕГ, Шарафеев РР, Шапкова ТВ, Шевцова ИА, Шелехова МБ, Шимоненко СЭ, Шляпкин СН, Шмелева ЕВ, Шуркевич НЛ, Шеканова ИЕ, Щербак МФ, Яковлева НМ, Ямшова АГ, Янбаева СМ, Янина ЮА, Яшина ЛМ.

Большинство имеющихся рекомендаций по АГ признает, что антигипертензивные препараты должны снижать не только АД, но и риск таких сердечно-сосудистых осложнений, как инсульт и инфаркт миокарда (ESH/ESC, WHO/ISH, JNC-7). Тем не менее, несмотря на широкую доступность разных препаратов, около 45,5% пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию в США, не достигают целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) [5]. В европейских странах количество пациентов, не контролируемых уровнем АД, варьирует от 59,7% в Англии до 81,3% в Испании [5], что наглядно демонстрирует существенную потребность в эффективном лечении АГ в мире. Ситуация с контролем уровня АД в Восточной Европе и Азии не сильно отличается от таковой в западноевропейских странах. Так, если приводить данные по России, то только 21,5% леченых пациентов с АГ достигают целевого уровня АД (20,5% мужчин и 22,5% женщин), а у 78,5% пациентов уровень контроля АД остается неэффективным [6, 7]. При этом указанные значения контроля АД отстают от таковых у 54,5% пациентов, контролируемых уровнем АД в США [5], и 40,3% в Англии [5], означая, что существует огромный потенциал для улучшения эффективности применяемой в настоящее время антигипертензивной терапии. Уровень контроля АД в восточно-европейских и азиатских странах находится не на самом лучшем уровне, и данных по пациентам из этих регионов мира в рамках крупных клинических исследований немного. И очень мало исследований проводится специально для изучения антигипертензивной эффективности разных режимов терапии в данных популяциях. Следовательно, необходимо проводить собственные локальные исследования в таких странах, как Россия, чтобы иметь доказательства эффективности и хорошей переносимости широко используемых в западных странах антигипертензивных препаратов и их комбинаций.

Существующие рекомендации указывают на то, что большинству пациентов с АГ требуется назначение 2 и более антигипертензивных препаратов для достижения контроля уровня АД. Кроме того, начало терапии с двух препаратов рекомендовано пациентам, у которых уровень АД на 20/10 мм рт. ст. превышает целевой, или тем, у кого имеется высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. При этом прием нескольких препаратов рекомендован как в виде свободных комбинаций, так и в виде одной таблетки. Одной из рекомендованных рациональных комбинаций для лечения АГ в России и Европе является комбинация антагониста кальция (АК) и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА). Поскольку амлодипин является наиболее часто назначаемым АК в мире, а валсартан – самым назначаемым в мире БРА, но при этом их комбинация пока широко не распространена в России, мы спланировали настоящее наблюдательное исследование антигипертензивной эффективности и переносимости свободной комбинации двух данных препаратов в условиях реальной клинической практики. Данное исследование стало частью международной программы изучения эффективности и переносимости комбинации амлодипина и валсартана, которая проводилась в странах Азии, Ближнего Востока и России.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Данное открытое наблюдательное неинтервенционное постмаркетинговое исследование проведено с участием 221 врача в России. Оно проводилось в соответствии с определением «наблюдательных исследований» (non-interventional trials), опубликованным в Европейской директиве по клиническим исследованиям (Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April). Согласно требованиям, предъявляемым к наблюдательным исследованиям, назначение лекарственной терапии осуществлялось строго в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению препаратов амлодипин и валсартан только по зарегистрированным показаниям к применению и в соответствии

с принятой клинической практикой. Решение о назначении лекарственной терапии должно было основываться только на медицинских показаниях и решении врача и не должно было зависеть от желания включить пациента в исследование. Наблюдательное исследование не предполагало проведение дополнительных диагностических процедур (помимо используемых в обычной клинической практике), интервалы визитов пациента к врачу не являлись фиксированными, но должны были соответствовать принятой клинической практике и национальным рекомендациям у данной категории пациентов.

Основной целью исследования являлось изучение антигипертензивной эффективности комбинации амлодипина и валсартана у пациентов с АГ и недостаточным контролем уровня АД в условиях реальной клинической практики в России. Вторичной целью исследования было изучение частоты встречаемости и степени выраженности периферических отеков при применении комбинации амлодипина и валсартана и способности валсартана снижать частоту и выраженность периферических отеков при присоединении к амлодипину.

Во время 1-го визита собирали демографическую информацию о каждом пациенте, данные анамнеза, регистрировали сопутствующие заболевания и предшествующую антигипертензивную терапию с применением эпидемиологических методов (табл. 1). Дозы амлодипина и валсартана, назначенные лечащим врачом-участником исследования, также регистрировались во время 1-го визита. В течение исследования пациенты не должны были принимать никакие фито- или другие антигипертензивные препараты, не назначенные лечащим врачом. Пациенты, которым требовалась сопутствующая терапия в течение исследования, могли принимать другие препараты после консультации с врачом. Пациенты должны были придерживаться общих рекомендаций врача о диете и физической нагрузке. Сопутствующая антигипертензивная терапия была разрешена на усмотрение лечащего врача и также должна была регистрироваться в течение всего исследования. Срок наблюдения за пациентами составлял 3 мес с ориентировочными нефиксированными интервалами между визитами в 1 мес в соответствии с принятой клинической практикой при данном заболевании. В результате каждый пациент мог посетить лечащего врача-участника исследования 4 раза в течение всего периода наблюдения. Во время каждого визита измеряли и регистрировали уровень АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), назначенную антигипертензивную терапию и всю сопутствующую терапию и ее изменения в течение исследования. Также во время каждого визита оценивали наличие и степень выраженности отеков. Пациентам не предоставляли исследуемые препараты в течение данного исследования, так как они были назначены лечащим врачом и исследование носило наблюдательный характер в условиях реальной клинической практики. Пациенты могли прекратить участие в исследовании в любое время. Данное прекращение лечения комбинацией амлодипина и валсартана документировалось с указанием даты и причины прекращения приема исследуемых препаратов.

Пациенты

Пациенты, которых включали в исследование, были мужчинами и женщинами с АГ, которым лечащим врачом была назначена антигипертензивная терапия в виде комбинации амлодипина (5–10 мг) и валсартана (Диован, «Новартис Фарма») 80–160 мг 1 раз в сутки (рекомендованные дозы для лечения АГ в соответствии с инструкциями по медицинскому применению препаратов). Пациент мог быть включен в исследование, если соответствовал следующим критериям: мужчина или женщина 18 лет и старше с систолическим АД (САД) более 140 мм рт. ст. и/или диастолическим АД (ДАД) более 90 мм рт. ст. и если, по мнению лечащего врача, ему было показано и назначено лечение комбинацией амлодипина 5/10 мг и валсартана 80/160 мг. Никаких

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики (n=952)

Возраст, лет	56,0±09,7 (24–86)
Масса тела, кг	84,9±14,0 (45–152)
Факторы риска и сопутствующие заболевания	
Гиперхолестеринемия	648 (68,1%)
ИБС	394 (41,4%)
Гипертриглицеридемия	314 (33,0%)
Сердечная недостаточность	270 (28,4%)
Курение	240 (25,2%)
СД	200 (21,0%)
Заболевания легких	118 (12,4%)
Гиперурикемия	55 (5,8%)
Другие	172 (18,1%)
Предшествующая антигипертензивная терапия	
да	879 (92,3%)
нет	60 (6,3%)
нет данных	13 (1,4%)
Классы предшествующих антигипертензивных препаратов	
ИАПФ	719 (75,5%)
Диуретики	578 (60,7%)
БАБ	449 (47,1%)
АК	228 (24,0%)
БРА	43 (4,5%)
Другие	47 (4,9%)

специальных критериев исключения не было, кроме противопоказаний к применению препаратов, указанных в инструкциях к ним. В исследование не включали беременных женщин или женщин, планировавших беременность или кормящих грудью, а также если у пациента была установленная гиперчувствительность к амлодипину или валсартану, или любому из компонентов в составе таблетки или если он имел тяжелое медицинское состояние/заболевание(я), что, по мнению врача-участника исследования, не позволяло пациенту быть включенным в исследование (например, тяжелое нарушение функции почек или печени).

Оценка исходных

В рамках данного исследования оценивали следующие параметры эффективности: сравнение ЧСС, САД и ДАД в начале и конце периода наблюдения, число пациентов, ответивших на терапию, а также достигших целевого уровня АД, в соответствии с международными (ESH/ESC, JNC-7) и российскими рекомендациями у всех пациентов и в клинически значимых подгруппах (например, у пациентов с сахарным диабетом – СД). Мы также провели дополнительный анализ эффективности и переносимости терапии в подгруппах пациентов, которые получали одну и ту же комбинацию доз амлодипина и валсартана в течение всего исследования (т.е. которым не был изменен исходно назначенный дозовый режим, что было возможно в течение исследования в условиях реальной клинической практики). Кроме того, также была оценена антигипертензивная эффективность в зависимости от исходного уровня АД в соответствии с критериями АГ 1–3-й степени по уровню САД на момент включения пациентов в исследование, а также у пациентов с САД ≥ 190 и ≥ 200 мм рт. ст. и с изолированной систолической АГ (ИСАГ). Анализ безопасности проводили с помощью регистрации нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ, которые были отмечены вне зависимости от связи с применением комбинации амлодипина/валсартана. Также был проведен специальный анализ частоты встречаемости и выраженности отеков с целью оценки дозозависимых эффектов комбинации амлодипина/валсартана на данный хорошо известный побочный эффект АК. Врачей просили оценить наличие и выраженность отеков у пациентов исходно и во время каждого визита. Выраженность отеков клинически оценивалась как легкая, если при надавливании пальцем на кожу в области ноги или другом обследуемом месте образовывалась едва заметная ямка (углубление); как умеренная, если при надавливании образовывалась хорошо заметная ямка (углубление), которая быстро исчезала после прекращения давления, и как тяжелая, если при надавливании образовывалась выраженная ямка, которая после прекращения давления сохранялась в течение нескольких секунд. Также финаль-

ная оценка эффективности, переносимости и приверженности лечению осуществлялась врачом и пациентом с применением субъективных характеристик, описываемых как «отлично», «очень хорошо», «хорошо» и «плохо».

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с использованием программы SAS 9.1.3. Выполнен унивариантный анализ всех переменных. Изменения в уровне АД и ЧСС описаны с применением количественной статистики. Применен тест ANOVA. Номинальные переменные, такие как субъективные показатели оценки эффективности, переносимости и приверженности лечению врачом и пациентом оценивали методом χ^2 . Коррекцию Бонферрони использовали для оценки переменных при повторных измерениях. Если не указано иначе, все непрерывные данные, такие как возраст, масса тела, рост, ЧСС, АД и т.д., представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения, минимального и максимального значения. Все дискретные данные представлены в виде абсолютного значения и процента. Исходные характеристики, демографические данные проанализированы с помощью описательной статистики.

Результаты

Всего в исследование были набраны 956 пациентов (49,8% мужчины, 50,2% женщины). Первый визит первого пациента состоялся 11 июня 2007 г., последний пациент завершил исследование 28 августа 2008 г. В течение исследования выбыли 4 пациента: 3 – в связи с невозможностью установить с ними контакт, 1 – в связи с отзывом согласия на участие в исследовании. Таким образом, данные 952 пациентов были приняты к итоговому анализу. Большинство (92,3%) пациентов на момент включения в исследование уже получали антигипертензивную терапию ранее. Наиболее часто используемыми препаратами до назначения исследуемой комбинации были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), диуретики и β -адреноблокаторы (БАБ).

В течение исследования только 165 (17,3%) пациентам потребовалось назначение БАБ и 157 (16,5%) – диуретиков в качестве сопутствующей терапии. Эти данные показывают, что большинству пациентов предшествующая антигипертензивная терапия была отменена и назначена комбинация амлодипина и валсартана вместо неэффективного до этого лечения. Наиболее часто назначаемыми сопутствующими препаратами были статины (329 пациентов, 34,6%), ацетилсалициловая кислота (197, 20,7%) и пероральные гипогликемические препараты (97, 10,2%). Основными указанными врачами причинами к назначению сопутствующей терапии были дислипидемия (27,1%), ИБС (43,7%), СД (13,7%) и АГ (17,5%).

Антигипертензивная эффективность

Исходный уровень АД на момент включения пациентов в исследование составил 171,8±17,4/ 101,5±9,3 мм рт. ст. В течение 12 нед лечения комбинацией амлодипин/валсартан было достигнуто достоверное снижение АД на 41,8/20,6 мм рт. ст. ($p<0,0001$). Целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст. достигли 76,5% пациентов. К концу исследования уровень АД составил 130,0±9,6/80,9±6,4 мм рт. ст. Поскольку исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, периода отмычки не было предусмотрено для определения истинного уровня АД у включенных пациентов. Таким образом, указанный исходный уровень АД соответствует уровню АД во время 1-го визита и у большинства пациентов является достигнутым уровнем АД на предшествующей антигипертензивной терапии. Представляется интересным отмеченное достоверное, но очевидно клинически не значимое снижение ЧСС в течение исследования с 74,6±10,7 исходно до 70,0±6,7 в конце исследования ($p<0,0001$). Также важно, что достоверное снижение уровня АД отмечено уже в течение первых 4-х недель наблюдения (рис. 1).

В течение 12 нед наблюдения 685 (72,0%) пациентов находились на стабильных дозах комбинации амлодипин/валсартан. Анализ достигнутого снижения АД представлен на рис. 2. Отмечено дозозависимое снижение как САД, так и ДАД с наибольшим снижением АД у пациентов, получавших дозу 10/160 мг амлодипина/валсартана соответственно (-47,0/-23,7 мм рт. ст.; $p<0,0001$). Вне зависимости от дозового режима средний уровень достигнутого АД к моменту завершения наблюдения составлял менее 140/90 мм рт. ст., что позволяет говорить о высокой эффективности всех изученных дозовых режимов. Снижение АД также зависело от исходного уровня АД. Наименьшее снижение отмечено у пациентов с 1-й степенью повышения (26,0/17,4 мм рт. ст.), а наибольшее – у пациентов с уровнем САД ≥200 мм рт. ст. (72,5/28,1 мм рт. ст.). У пациентов с ИСАГ уровень САД снизился на 32,8 мм рт. ст., а уровень ДАД – всего на 6,8 мм рт. ст. Таким образом, было достигнуто адекватное снижение АД при всех степенях повышения АД, и достигнутый уровень АД к концу исследования во всех изученных подгруппах был менее 140/90 мм рт. ст. (рис. 3). Эти данные показывают, что применение комбинации амлодипина и валсартана позволяет добиваться оптимального снижения АД при всех степенях его повышения и у пациентов с ИСАГ, что обеспечит наибольшему числу пациентов с АГ возможность достижения целевого уровня АД.

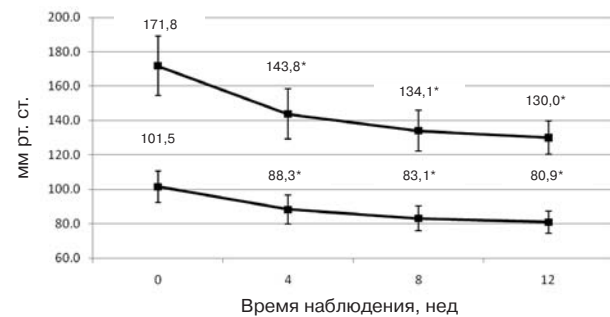
Уровень контроля АД также был изучен в данном исследовании (рис. 4.). У 91,2% пациентов был достигнут контроль САД или ДАД (<140 или <90 мм рт. ст. соответственно). Контроль и САД, и ДАД (<140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 76,5% пациентов. Анализ подгрупп пациентов выявил сходный уровень контроля АД (<140/90 мм рт. ст.) у пациентов с гиперхолестеринемией, ИБС, СД, сердечной недостаточностью и у пожилых больных (≥65 лет; рис. 5). При этом очень небольшое количество пациентов с СД (15,0%) достигли целевого уровня АД (менее 130/80 мм рт. ст.), что, возможно, свидетельствует о низкой информированности врачей о более низком целевом уровне АД для этой подгруппы пациентов. Однако не стоит также недооценивать сложность достижения целевого уровня АД у пациентов с СД в условиях реальной клинической практики.

Кумулятивный процент врачей и пациентов, оценивших эффективность терапии комбинацией амлодипин/валсартан как «отличную», «очень хорошую» и «хорошую», составил 99,7% среди врачей и 99,9% среди пациентов, что свидетельствует о высокой субъективной оценке эффективности данной комбинации.

Переносимость

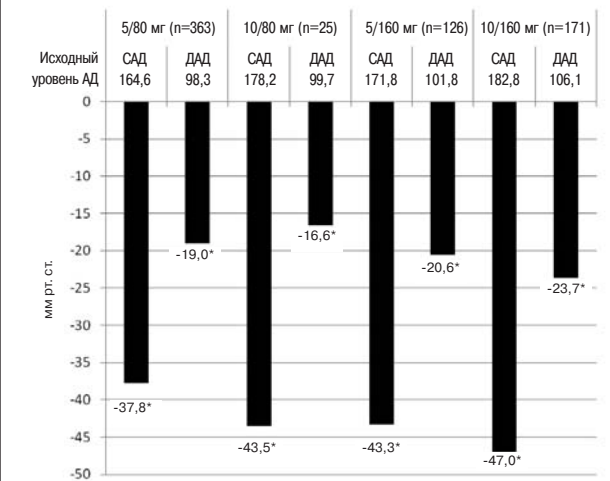
Популяция, в которой оценивалась безопасность применения комбинации амлодипин/валсартан, состояла из 956 пациентов, принимавших участие в исследовании. Отмечено очень небольшое количество НЯ в течение 12 нед ис-

Рис. 1. Изменение среднего уровня САД и ДАД в течение 12 нед наблюдения.



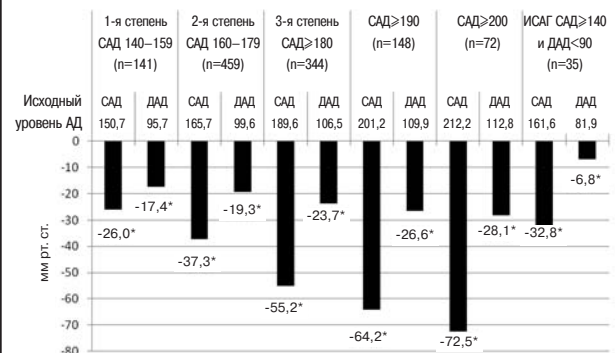
* $p<0,0001$ по сравнению с исходным уровнем.

Рис. 2. Среднее снижение АД у пациентов, получавших стабильные дозы амлодипина/валсартана в течение 12 нед исследования.



* $p<0,0001$ по сравнению с исходным уровнем.

Рис. 3. Среднее снижение АД в течение 12 нед лечения у пациентов с разной степенью повышения АД.



* $p<0,0001$ по сравнению с исходным уровнем.

следования, при этом не отмечено ни одного серьезного НЯ у российских пациентов, применявших комбинацию амлодипин/валсартан. Всего было сообщено о 72 НЯ у 29 (3,0%) пациентов. Наиболее частыми НЯ, отмеченными в исследовании, были отеки (1,8% пациентов), заболевания верхних дыхательных путей (1,6%), головная боль и озноб (по 1%). Остальные НЯ встречались с частотой менее 1%.

Поскольку периферические отеки считаются наиболее частым и специфическим побочным эффектом АК, проведен анализ этого НЯ в рамках данного исследования (табл. 2). У 179 (18,8%) из 952 пациентов были выявлены отеки на момент включения в исследование (визит 1), у 159 (16,7%) отеки отмечались во время визита 2, у 119 (12,5%) – визита 3 и

Рис. 4. Контроль АД.

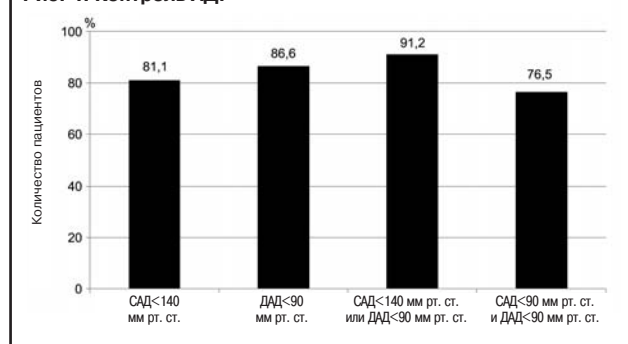
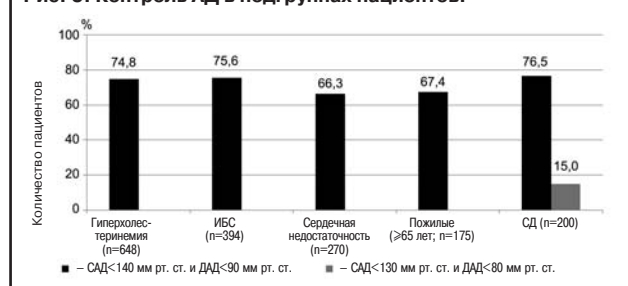


Рис. 5. Контроль АД в подгруппах пациентов.



у 93 (9,8%) – во время последнего визита в данном исследовании. Доля отеков тяжелой и умеренной степени выраженности к концу исследования снизилась, а доля отеков легкой степени увеличилась: исходно у 63,1% пациентов отеки были легкой степени, у 34,1% – умеренной и у 2,8% – тяжелой до момента включения пациентов в исследование. По завершении периода наблюдения 93,5% пациентов имели отеки легкой степени и 6,5% – умеренной, тяжелых отеков к концу исследования отмечено не было. Данная последовательность наблюдалась не только в общей популяции пациентов, но также и при анализе данных пациентов, получавших стабильные дозы амлодипина и валсартана в течение всего исследования. Наиболее интересным представляется анализ частоты и выраженности отеков в подгруппах пациентов, получавших комбинации 10/160 и 5/160 мг амлодипина/валсартана. Исходная частота отеков в этих подгруппах в 1,5 раза превышала исходную частоту отеков в общей популяции (28,7 и 25,4% пациентов соответственно). При этом в обеих подгруппах к концу исследования частота отеков уменьшилась до 12,3% в группе 10/160 мг и 6,4% в группе 5/160 мг исследуемой комбинации. Несмотря на то что отеки могли выявляться в конце исследования, применение комбинации амлодипин/валсартан привело к снижению частоты отеков на 47,9% в общей популяции и существенному снижению тяжести отеков. Наибольшее уменьшение частоты периферических отеков отмечено в подгруппе 5/160 мг амлодипина/валсартана (-74,8%), далее в подгруппе 5/80 мг (-58,0%), 10/160 мг (-57,0%) и 10/80 мг (-50%) амлодипина/валсартана соответственно. Важно отметить, что при применении любого режима дозирования, который не менялся в течение всего периода наблюдения, было отмечено стабильное уменьшение частоты выявляемости и степени выраженности периферических отеков.

Кумулятивный процент оценивших переносимость терапии комбинацией амлодипин/валсартан как «отличную», «очень хорошую» и «хорошую» составил 99,9% среди врачей и 99,8% среди пациентов, что свидетельствует о высокой субъективной оценке переносимости данной комбинацией. Кумулятивный процент оценивших приверженность терапии как «отличную», «очень хорошую» и «хорошую» составил 99,9% среди врачей и 99,8% среди пациентов. Несмотря на то что данная оценка является нестандартизованной и субъективной, тем не менее, эти данные подтверждают отличную эффективность, пере-

носимость и приверженность лечению, которых можно добиться в условиях реальной клинической практики в России. При этом, по результатам опроса по окончании исследования, 98,1% пациентов предполагали продолжить прием комбинации амлодипин/валсартан, из которых 53% в виде среднедозового и полнодозового режима (5/160 и 10/160 мг соответственно).

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что комбинация амлодипин/валсартан достоверно снижает уровень АД у пациентов с АГ. Гипотензивный эффект был дозозависимым и соответствовал исходному уровню повышения АД. Данные результаты были получены в течение 12 нед лечения, и было выявлено очень небольшое количество НЯ в большой группе 956 российских пациентов. Другой интересной находкой в данном исследовании является некоторое снижение ЧСС, что подтверждает отсутствие негативного влияния амлодипина в комбинации с валсартаном на сердечный ритм, несмотря на то что этого можно было ожидать. Анализ частоты и выраженности периферических отеков убедительно продемонстрировал способность валсартана уменьшать риск отеков, вызванных амлодипином, и данные результаты были подтверждены при анализе всех режимов дозирования препаратов в комбинации.

Полученные нами результаты антигипертензивной эффективности комбинации амлодипин/валсартан соответствуют данным, полученным ранее в клинических исследованиях. Так, дозозависимый эффект был продемонстрирован в исследовании T.Philipp и соавт. [8] и дальнейший анализ этого исследования, проведенный T.Smith и соавт. [9], подтвердил, что степень снижения АД соответствует исходной степени АГ. Исследование D.Poldermans и соавт. показало, что у пациентов с АД > 180/110 мм рт. ст. комбинация амлодипин/валсартан приводила к снижению САД на 43,0 мм рт. ст. [10]. Это было больше снижения, достигнутого при применении комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида в этой подгруппе пациентов (-31,2 мм рт. ст.) [10]. Очевидно, что большинству пациентов комбинированная терапия назначается при неэффективности монотерапии, и в исследовании EX-FAST было проведено изучение такой клинической ситуации [11]. Было показано, что комбинация амлодипин/валсартан обеспечивала достоверное дополнительное дозозависимое снижение АД у пациентов, которых переключали с монотерапии любым из основных классов антигипертензивных препаратов (диуретиков, БАБ, ИАПФ, АК и БРА).

Дополнительные доказательства мощного гипотензивного эффекта и лучшего контроля АД у пациентов, не ответивших на комбинированную терапию, получены в исследовании P.Trenkwalder и соавт. [12]. В данном исследовании пациентов с умеренной гипертензией (САД ≥ 160 и < 180 мм рт. ст.), которые не достигли контроля САД < 140 мм рт. ст. через 5 нед лечения комбинацией ИАПФ и АК (рамиприл/фелодипин 5/5 мг), переводили на полнодозовую комбинацию амлодипин/валсартан (10/160 мг). Только у 12,8% пациентов удалось добиться контроля САД при применении комбинации ИАПФ и АК, притом что после перевода пациентов на амлодипин/валсартан 69,5% из них добились контроля АД через 5 нед терапии. Другое исследование у пациентов, не ответивших на терапию, было проведено N.Braun и соавт. [13] у пациентов с АГ 2-й степени (ДАД 100–109 мм рт. ст.), которые не достигли контроля ДАД (< 90 мм рт. ст.) при применении другой комбинации АК и БРА (амлодипин/олмесартан 10/20 мг). В данном исследовании только 30,4% пациентов нормализовали уровень ДАД через 4 нед лечения комбинацией амлодипин/олмесартан. Применение у этих пациентов фиксированной комбинации амлодипин/валсартан привело к достоверному дополнительному снижению АД на 7,9/9,1 мм рт. ст. и достижению контроля ДАД у 72,6% пациентов от числа тех, кто не нормализовал АД при применении предшествующей комбинации. В

Таблица 2. Частота встречаемости и степень выраженности отеков

Группа	Степень выраженности отеков	Визит							
		1		2		3		4	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Все пациенты (n=952)	Легкая	113	63,1	138	86,8	114	95,8	87	93,5
	Умеренная	61	34,1	21	13,2	5	4,2	6	6,5
	Тяжелая	5	2,8	0	0	0	0	0	0
	Всего	179	18,8	159	16,7	119	12,5	93	9,8
Амлодипин/валсартан 10/160 мг (n=171)	Легкая	23	46,9	40	81,6	28	96,6	20	95,2
	Умеренная	22	44,9	9	18,4	1	3,5	1	4,8
	Тяжелая	4	8,2	0	0	0	0	0	0
	Всего	49	28,7	49	28,7	29	17,0	21	12,3
Амлодипин/валсартан 10/80 мг (n=25)	Легкая	0	0	3	75,0	03	100	2	100
	Умеренная	4	100	1	25,0	0	0	0	0
	Тяжелая	0	0	0	0	0	0	0	0
	Всего	4	16,0	4	16,0	3	12,0	2	8,0
Амлодипин/валсартан 5/160 мг (n=126)	Легкая	21	65,6	19	90,5	13	100	8	100
	Умеренная	11	34,4	2	9,5	0	0	0	0
	Тяжелая	0	0	0	0	0	0	0	0
	Всего	32	25,4	21	16,7	13	10,3	8	6,4
Амлодипин/валсартан 5/80 мг (n=363)	Легкая	39	78,0	40	95,2	23	95,8	21	100
	Умеренная	10	20,0	2	4,8	1	4,2	0	0
	Тяжелая	1	2,0	0	0	0	0	0	0
	Всего	50	13,8	42	11,6	24	6,6	21	5,8

данном исследовании ЧСС также практически не изменилась, что подтверждает результаты нашего исследования.

Отдельно следует отметить результаты первого российского исследования фиксированной комбинации амлодипин/валсартан (препарат Эксфорж, «Новартис Фарма»), проведенного С.В.Недогодой и соавт. [14]. В данном прямом сравнительном исследовании комбинаций амлодипин/валсартан (5/80 мг) и лозартан/гидрохлоротиазид (50/12,5 мг, препарат Гизаар, «Мерк») у 40 пациентов с уровнем САД 140–170 мм рт. ст. продемонстрировано достоверное превосходство Эксфоржа над Гизааром в течение 12 нед терапии по гипотензивному эффекту, уменьшению гипертрофии левого желудочка и скорости распространения пульсовой волны, а также метаболическим эффектам терапии. Все эти исследования, включая первые опубликованные российские данные, подтверждают значимый антигипертензивный потенциал комбинации амлодипин/валсартан у пациентов не только при неэффективности предшествующей монотерапии, но и если не достигнуты целевые уровни АД при применении других комбинированных схем лечения.

В данном исследовании также можно найти этому подтверждение. Так, если посмотреть на исходные данные, 92,3% пациентов получали антигипертензивную терапию до назначения комбинации амлодипин/валсартан и включения в данное исследование (75,3% – ИАПФ, 60,7% – диуретики, 47,2% – БАБ, 24,0% – АК). При этом очевидно, что многие получали комбинацию разных препаратов. Таким образом, в условиях реальной клинической практики получено подтверждение возможности достижения целевых цифр АД <140/90 мм рт. ст. у большинства (76,5%) пациентов. Несмотря на то что мы не проводили анализ эффективности изучаемой схемы лечения в зависимости от исходных классов антигипертензивных препаратов или их комбинаций, тем не менее, продемонстрирован эффективный контроль уровня АД при применении комбинации амлодипин/валсартан. Мы также не проводили анализ исходного уровня АД и того, какие режимы дозирования были назначены врачами-участниками исследования, но мы можем предположить, что среднедозовый и полноразмерный режимы дозирования (5/160 и 10/160 мг соответственно) применялись у пациентов с АД наиболее тяжелой степени повышения АД. Данный вывод поддержан тем, что сходное количество пациентов получали стабильные дозы 5/160 и 10/160 мг амлодипина и валсартана в течение исследования (297 пациентов, 43,3% от числа пациентов, получавших стабильные режимы дозирования) и суммарно это соответствовало доле пациентов

с 3-й степенью повышения САД (344 пациента, 36,1%). Тем не менее данная аналогия имеет очевидные ограничения и должна интерпретироваться с осторожностью.

Результаты нашего исследования доказали, что применение комбинации амлодипин/валсартан обеспечивает адекватное снижение АД в соответствии с потребностями пациента. При этом чем выше исходный уровень АД, тем большее его снижение может быть достигнуто. При применении всех режимов дозирования был достигнут средний уровень АД менее 140/90 мм рт. ст. и большинство пациентов достигли контроля АД. Анализ пациентов с ИСАГ поддерживает вывод о том, что снижение АД адекватно его исходному повышению, так как при значимом снижении САД в данной подгруппе пациентов не отмечено существенного снижения ДАД.

Вазодилатационные отеки являются хорошо известным побочным эффектом АК [15]. Доказано, что добавление ИАПФ или БРА к АК существенно снижает риск периферических отеков за счет нормализации артериолярной и веноулярной микроциркуляции и внутрикапиллярного давления [15–18]. В исследовании R.Fogari и соавт. методом вытеснения жидкости показано, что добавление валсартана к амлодипину приводит к снижению выраженности периферических отеков на 70% по сравнению с монотерапией амлодипином [18]. Результаты нашего исследования показали, что частота исходно выявляемых отеков (18,7%) не только не увеличилась, как можно было бы ожидать, но существенно (на 47,9%) уменьшилась. Отмеченная высокая исходная частота отеков, выявленная при анализе подгрупп 5/160 и 10/160 мг амлодипина/валсартана (более 25%), может быть частично объяснена возможной попыткой врачей при помощи добавления валсартана решить не только проблему повышенного АД, но и проблему отеков при применении АК у пациентов, их уже получающих (24% пациентов исходно). Наибольшее снижение частоты отеков в данных подгруппах к концу исследования, а также отсутствие тяжелых отеков подтверждают данное предположение и эффективность такого подхода в условиях реальной клинической практики. Наибольшее достигнутое снижение частоты отеков в течение исследования при использовании дозы 5/160 мг (-74,8%) позволяет рекомендовать именно данную дозировку для пациентов, имеющих отеки исходно. При этом если отеки беспокоят на максимальной дозе 10/160 мг и требуется вмешательство врача в связи с этой проблемой, возможно снижение дозы амлодипина в комбинации под контролем уровня АД. Отсутствие случаев выраженных отеков в конце исследования вместе с очень низкой частотой других выявленных НЯ еще раз подтвер-

ждает отличную переносимость комбинации амлодипина и валсартана в условиях рутинной практики в России.

Данное исследование было посвящено исключительно изучению антигипертензивной эффективности и, конечно, не может отражать влияние на долгосрочный прогноз данного режима терапии. Тем не менее первичная цель лечения артериальной гипертензии – максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. В связи с этим стоит также упомянуть 2 многолетних клинических исследования, которые продемонстрировали преимущества амлодипина и валсартана по снижению риска смерти и осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. Так, в исследовании ACCOMPLISH было изучено влияние блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ИАПФ бенazeприла в комбинации либо с амлодипином, либо с гидрохлоротиазидом на риск сердечно-сосудистой смертности и осложнений у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [19]. Данное исследование продемонстрировало достоверное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности (первичная конечная точка) на 19,6% ($p < 0,001$) у пациентов, получавших комбинацию блокатора РААС с амлодипином, по сравнению с его же комбинацией с тиазидным диуретиком. Результаты этого исследования необходимо рассматривать в сопоставлении с исходными характеристиками пациентов, среди которых оно было проведено. Так, у 60,4% включенных пациентов имелся СД, а у 46,0% – ИБС [20]. Все же в данном исследовании впервые были получены доказательства преимуществ комбинации на основе амлодипина по улучшению прогноза жизни у пациентов с высоким риском. Другим важным аспектом этого исследования являются результаты контроля АД ($< 140/90$ мм рт. ст.), достигнутые в конце исследования. Так, 75,4% пациентов в группе блокатор РААС/амлодипин достигли целевого уровня АД по сравнению с исходными 37,3% пациентов на момент включения в исследование. И это несмотря на то что изначально 74,7% пациентов были переведены с комбинаций с включением 2 и более антигипертензивных препаратов. В данном исследовании использовали именно фиксированные комбинации, и достигнутый прогресс в контроле АД, продемонстрированный в обеих группах сравнения, показывает важность применения именно комбинации препаратов в виде одной таблетки. Достигнутый в нашем исследовании в течение 12 нед лечения уровень контроля АД сопоставим с таковым в многолетнем исследовании ACCOMPLISH, что позволяет нам надеяться на возможность длительного сохранения антигипертензивного эффекта комбинации блокатора РААС и амлодипина.

Второе исследование, которое стоит упомянуть, – это исследование KYOTO Heart Study, завершившееся в 2009 г. в Японии [21]. Данное исследование было проведено у пациентов с неконтролируемой гипертонией (АД $> 140/90$ мм рт. ст.) и также высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В исследование были включены пациенты, получавшие любую предшествующую антигипертензивную терапию, кроме БРА; их рандомизировали в группу добавления валсартана или усиления текущей терапии, но без БРА. Данное исследование (как и исследование ACCOMPLISH) было прервано досрочно через 3,27 года наблюдения в связи с существенными преимуществами в пользу валсартана. Снижение риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в группе добавления валсартана составило 45% ($p < 0,00001$). Особенно повлияло на данный результат снижение риска инсульта (45%, $p = 0,0149$) и госпитализаций в связи со стенокардией (49%, $p = 0,0106$). Несмотря на то что дизайн исследования предполагал сравнение валсартана со всеми разными классами антигипертензивных препаратов, кроме БРА, исходная терапия не отменялась, а к ней либо добавлялся валсартан, либо увеличивались дозы исходных препаратов и добавлялись другие (кроме ИАПФ и БРА) для достижения одинакового контроля АД в двух группах. Интересно, что 54% пациентов в группе валсартана и 55% – в группе терапии без БРА

получали исходно АК. Следовательно, половина пациентов в группе валсартана получали комбинацию АК/валсартан. Также ИАПФ не могли добавляться ни к валсартану, ни к другой группе, но не отменялись, если были исходно (у 19% пациентов в группе валсартана и 20% – в группе без БРА). Следовательно, также была возможна комбинация валсартана с ИАПФ у практически каждого пятого пациента в этой группе, хотя такая комбинация не является рациональной с точки зрения современных рекомендаций. Достоверное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений в группе добавления валсартана демонстрирует дополнительные преимущества БРА по улучшению прогноза жизни у пациентов с АГ, особенно высокого сердечно-сосудистого риска. Но наиболее важным является дизайн исследования – именно добавление валсартана к неэффективной исходной терапии сыграло ключевую роль по сравнению с усилением ее с помощью увеличения дозы и добавления препаратов, не влияющих на РААС.

Комбинированная терапия сегодня – это наиболее рациональный путь лечения АГ, и многие клинические исследования последних лет с использованием как свободных, так и фиксированных комбинаций предоставили уверенные доказательства для такого заключения. Проведенное нами исследование показывает высокую антигипертензивную эффективность и отличную переносимость изученной комбинации препаратов, которая обладает потенциалом длительного сохранения приверженности пациентов лечению. Все это должно привести к улучшению прогноза и качества жизни пациентов с АГ, которым назначается комбинация амлодипина и валсартана в условиях реальной клинической практики. Также имеющиеся результаты исследований ACCOMPLISH, KYOTO Heart и более раннего ASCOT-BPLA [22], свидетельствующие о преимуществах назначения именно комбинации блокатора РААС и АК, уверенно свидетельствуют о лучшем прогнозе пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском, получающих такую комбинированную терапию. Одной из наиболее изученных комбинаций такого типа, в том числе в популяции российских пациентов, является комбинация валсартана и амлодипина.

Заключение

Комбинация АК амлодипина и БРА валсартана обеспечила эффективное дозозависимое снижение АД, которое соответствовало исходному уровню его повышения. Частота и тяжесть периферических отеков существенно снижались в течение исследования, и профиль переносимости данной комбинации можно охарактеризовать как отличный. Комбинация валсартана и амлодипина может быть рекомендована к широкому применению. У различных категорий пациентов с любой степенью АГ ее применение может обеспечить отличную переносимость лечения с длительной приверженностью и потенциалом значимого улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Применение эффективных и хорошо переносимых комбинаций антигипертензивных препаратов в условиях необходимости пожизненного лечения АГ позволит удовлетворить потребности большинства пациентов. Это позволит создать основу для положительных изменений с точки зрения снижения риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений как в мире, так и в такой стране как Россия, в которой уровень контроля АД в популяции далек от идеального и требует существенного улучшения.

Ограничения

У нашего исследования имеются очевидные ограничения, связанные с его наблюдательным, нерандомизированным, несравнительным, неинтервенционным характером, что может ограничить интерпретацию полученных результатов. При этом проведение исследования в условиях реальной клинической практики не позволяет сделать заключение о сравнительной эффективности изученного режима терапии. Тем не менее наблюдательный характер

исследования дает возможность получить большой объем данных в широкой популяции российских пациентов с АГ, что делает результаты данного исследования особенно ценными для практикующих врачей нашей страны.

Литература

1. Mancia G et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105–87.
2. Wolf-Maier K et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363–9.
3. Laves C et al. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513–8.
4. Lewington S et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
5. Wolf-Maier K et al. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–7.
6. Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 4: 45–51.
7. Shabnova SA et al. Monitoring arterial hypertension in Russia. *Circulation* 2006; 113 (21): f83–4.
8. Philipp T et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther* 2007; 29 (4): 563–80.
9. Smith TR et al. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 355–64.
10. Poldermans D et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther* 2007; 29: 279–89.
11. Allemann 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.

12. Trenkwalder P et al. Combination of amlodipine 10 mg and valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor/CCB combination. *Blood Pressure* 2008; 17 (Suppl. 2): 13–21.
13. Braun N et al. Efficacy and safety of the single pill combination of amlodipine 10mg plus valsartan 160 mg in hypertensive patients not controlled by amlodipine 10mg plus olmesartan 20 mg in free combination. *Current Medical Research and Opinion*, 2009; 25 (2): 421–30.
14. Недогада С.В. и др. Возможности препарата Эксфорж и его комбинации с флувастатином в улучшении сосудистой эластичности у пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. *Cons Med* 2009; 11 (5): 37–42.
15. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4 (6): 479–82.
16. Jamerson et al. Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 495–501.
17. Schrader J et al. The combination of amlodipine/valsartan 5/160 mg produces less peripheral oedema than amlodipine 10 mg in hypertensive patients not adequately controlled with amlodipine 5 mg. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (2): 217–25.
18. Fogari R et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 220–4.
19. Jamerson K et al. Benazepril plus Amlodipine or hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
20. Weber MA et al. Baseline characteristics in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: A hypertensive population at high cardiovascular risk. *Blood Pressure* 2007; 16: 13–9.
21. Sawada T et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009; 30 (20): 2461–9.
22. Dahlöf B et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.

№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) + Вальсартан. 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/ вальсартан в дозе 5/80 мг или 5/160 мг или 10/160 мг. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к амлодипину, вальсартану и к другим компонентам препарата. Беременность. Безопасность применения Эксфоржа у больных с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерий единственной почки, у пациентов после перенесенной трансплантации почки, а также детей и подростков до 18 лет не установлена. **Предостережения 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 obstructивных заболеваниях желчных путей); у пациентов с митральным или аортальным стенозом или гипертрофической obstructивной кардиомиопатией; при управлении автомобилем 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 применяли в качестве монотерапии, отмечались также другие тяжелые НЯ: гастрит, гиперплазия слизистой десен, гинекомастия, лейкопения, миалгия, панкреатит, гепатит, тромбоцитопения, васкулит. В продолжительном плацебоконтролируемом исследовании (PRAISE-2) у больных с сердечной недостаточностью III и IV степени (по NYHA) неишемической 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 вальсартана в качестве монотерапии были отмечены следующие тяжелые НЯ: нейтропения. В контролируемых клинических исследованиях у 3,9% и у 16,8% больных с сердечной недостаточностью, получавших вальсартан, 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. Увеличение содержания сывороточного креатинина было выявлено у 4,2% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, получавших вальсартан 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. **Применение для врачей.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР — 002605/07.

«НОВАРТИС ФАРМА АГ», ПРОИЗВЕДЕНО «НОВАРТИС 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 Вальсартана: кому же она необходима в первую очередь? Системные гипертензии. 2008; 3, 51–56. 2. IMS MIDAS Sales Worldwide 10 MAT 2009. 3. Allemann 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/вальсартан

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

Вопросы эффективности и безопасности терапии артериальной гипертензии. Диуретики и β -адреноблокаторы: за и против

Т.В.Адашева, В.С.Задонченко, З.О.Гринева, М.А.Миронова

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава

Резюме

Для эффективной антигипертензивной терапии, согласно национальным и европейским рекомендациям, возможно применение 5 классов лекарственных препаратов, которые подходят для инициации и продолжения лечения артериальной гипертензии как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Нет доказательств, что основные антигипертензивные препараты имеют различия по их способности воздействовать на общий сердечно-сосудистый риск или сердечно-сосудистые события. Однако каждое вмешательство может обладать преимуществом при том или ином специфическом состоянии, т.е. обосновывается индивидуальный подбор антигипертензивных препаратов. В статье представлен материал об эволюции представлений использования диуретиков и β -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии. Одним из представителей комбинации – тиазидовый диуретик и β -адреноблокатор – является препарат Лодоз. Статья содержит обзор фармакологических свойств, антигипертензивной эффективности и безопасности применения Лодоза.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тиазидовые диуретики, β -адреноблокаторы, Лодоз.

The efficiency and safety of therapy for arterial hypertension.

Diuretics and β -adrenoblockers: the pros and cons

TV. Adasheva, V.S. Zadionchenko, Z.O. Grineva, M.A. Mironova

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Agency for Health Care

Summary

According to the Russian and European guidelines, five classes of medicines that are suitable for the initiation and continuation of treatment for arterial hypertension as both monotherapy and combination therapy may be used for effective antihypertensive therapy. There is no evidence that basic antihypertensive drugs differ in their ability to affect overall cardiovascular risk or cardiovascular events. However, each intervention may have an advantage in this or that specific condition, i.e. individual choice of antihypertensive agents is warranted. The paper gives information on the evolution of the views of the use of diuretics and β -adrenoblockers to treat arterial hypertension. Lodoz is one of the representatives of a combination of thiazide diuretic and β -adrenoblocker. The paper contains a review of the pharmacological properties, antihypertensive efficacy, and safety of Lodoz.

Keywords: arterial hypertension, thiazide diuretics, β -adrenoblockers, Lodoz.

Сведения об авторах

Адашева Татьяна Владимировна – доц. каф. терапии и семейной медицины ГОУ ВПО МГМСУ

Задонченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и семейной медицины ГОУ ВПО МГМСУ

Гринева З.О. – ассистент каф. терапии и семейной медицины ГОУ ВПО МГМСУ

Миронова М.А. – сотрудник каф. терапии и семейной медицины ГОУ ВПО МГМСУ

В последние годы мы являемся свидетелями активных дебатов вокруг проблемы: существуют ли препараты выбора в лечении артериальной гипертензии (АГ), классы «фавориты» и «аутсайдеры», какие комбинации антигипертензивных препаратов (АГП) являются предпочтительными? В основном дискуссия ведется вокруг проблемы целесообразности использования «старых» АГП (диуретиков, β -адреноблокаторов – БАБ) и преимуществах «новых» средств – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА), антагонистов кальция (АК). Начало дискуссии было положено после завершения крупных клинических рандомизированных исследований, таких как ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study). Британское общество АГ в 2006 г. вывело БАБ из числа АГП I ряда, за исключением клинических ситуаций, когда их назначение прямо показано (перенесенные инфаркт миокарда – ИМ, стенокардия, систолическая дисфункция; рис. 1). Это положение британских рекомендаций не было подтверждено в европейских рекомендациях по ведению АГ (ESH/ECH, 2007 г.) и национальных рекомендациях (ВНОК, 2008 г.). Позиция отечественных экспертов оказалась более взвешенной и в отношении права на существование комбинации тиазидовый диуретик (ТД) + БАБ. Эта комбинация не признана рациональной в европейских рекомендациях и остается в списке эффективных и целесообразных в национальных рекомендациях по АГ [1, 2].

В исследовании LIFE терапия на основе лозартана в сравнении с ателололом была более эффективной в отношении предотвращения сердечно-сосудистых собы-

тий. Причем в этом исследовании большинство пациентов получали комбинированную терапию с ТД гидрохлоротиазидом (ГХТ) [3]. В исследовании ASCOT пациенты были рандомизированы на две группы: терапию ателололом или амлодипином с дальнейшей комбинацией АК+ИАПФ и БАБ+ТД. При сопоставимом артериальном давлении (АД) в конце исследования в группе АК+ИАПФ сердечно-сосудистых событий было достоверно меньше, особенно в отношении инсультов [4]. Возникает вопрос: можно ли экстраполировать данные, полученные в отношении одного БАБ ателолола, на класс в целом? Вероятнее всего, нет, и вот почему.

Ателолол является низкоселективным БАБ с относительно коротким периодом полувыведения. Индекс его селективности составляет 5,7 (аналогичный показатель для биспролола составляет 19,6). Таким образом, ателолол отличается способностью воздействовать на оба типа БАБ, что приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления за счет влияния на β_2 -адренорецепторы. Этим, вероятнее всего, можно объяснить результаты исследования ASCOT-CAFE, в котором продемонстрировано, что при сопоставимом периферическом АД в группах АК+ИАПФ и БАБ+ТД имелись отличия по центральному АД в пользу комбинации АК+ИАПФ. Центральное АД тесно связано с жесткостью сосудистой стенки и скоростью пульсовой волны, что в свою очередь может влиять на сердечно-сосудистые риски. Поэтому не исключается влияние ателолола, препарата с низкой селективностью, на полученные результаты. Относительно короткой период полувыведения ателолола (6–9 ч) по сравнению с другими препаратами этого класса (например, биспролола 10–12 ч), не обеспечивает адекватного

24-часового контроля АД (особенно в ранние утренние часы), что может также отражаться на результатах исследования при однократном назначении препарата, как это было в приведенных выше исследованиях [5].

Дискуссия по БАБ имеет продолжение в свете результатов самого большого из доступных метаанализа 147 рандомизированных исследований с включением 464 000 пациентов, в котором анализировали влияние разных АГП на коронарные события и инсульт. Не было показано преимуществ БАБ по влиянию на предупреждение инсульта в сравнении с другими АГП (17% в группе БАБ против 29% на других препаратах). Пр продемонстрировано сходное влияние БАБ и других вмешательств на предупреждение коронарных событий и сердечной недостаточности. Также БАБ показали дополнительный к антигипертензивному эффект, заключающийся в способности предотвращать коронарные события у пациентов с недавними коронарными событиями (снижение риска на 29% в сравнении с 15% в исследованиях с другими АГП). Этот эффект ограничивался несколькими годами после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [6].

Кроме того, по данным дополнительного анализа UKPDS, в котором сравнивали атенолол и каптоприл у пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 2, случаи сердечно-сосудистых исходов были сходными у пациентов, получавших атенолол и каптоприл; снижение смертности от всех причин в большей степени наблюдалось при приеме БАБ. Это согласуется с ретроспективными наблюдательными (наблюдательными) исследованиями на большом количестве пациентов за периоды более длительные, чем в рандомизированных исследованиях, в которых не показано увеличения сердечно-сосудистых событий при терапии, основанной на атенололе, по сравнению с другими АГП [7].

Следует отметить, что в настоящее время нет систематического анализа, показывающего возможную роль меньшего снижения АД при БАБ-основанной терапии в тех исследованиях, в которых БАБ показали меньший эффект в отношении инсульта. В целом БАБ не демонстрируют худшей антигипертензивной активности по сравнению с другими препаратами. Объединенный анализ с включением более чем 40 000 пациентов на фоне монотерапии АГ не показал снижения антигипертензивной эффективности (и даже, возможно, небольшое превосходство) монотерапии БАБ по сравнению с другими АГП [8].

Не вызывает сомнений, что БАБ, так же как и диуретики (особенно их комбинация), имеют негативные метаболические эффекты с увеличением новых случаев СД у предрасположенных пациентов с метаболическим синдромом (МС) и нарушенной толерантностью к глюкозе [9, 10]. Значение этого феномена может быть преувеличено по результатам большинства проспективных исследований, которые были проанализированы. Анализ ограничивался изменениями уровня глюкозы плазмы, назначением антидиабетических препаратов у пациентов, изначально не страдающих СД, или наличием уровня глюкозы плазмы менее 7,0. В самом деле, недавний анализ результатов 3,8-летнего исследования ELSA показал, что новые случаи СД в конце этого исследования у пациентов без СД при включении сопровождались также случаями, в которых диагноз СД, установленный в начале наблюдения, не был подтвержден в конце исследования. Но по общему количеству преобладали пациенты с вновь диагностированным СД [11]. До сих пор не ясно, имеет ли препаратиндуцированный СД такой же негативный сердечно-сосудистый прогноз, как спонтанный СД. Некоторые авторы придают особое значение исследованиям, показывающим, что у пациентов с новыми случаями СД не увеличивается количество сердечно-сосудистых исходов во время исследования и в течение нескольких лет после него [12, 13]. Другие исследователи приводят противоположные аргументы [14]. Здесь необходим комментарий: конечно, такое «активное» выявление СД в самом дебюте

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.

Рис. 1. Национальные Британские рекомендации по лечению АГ (2006 г.).

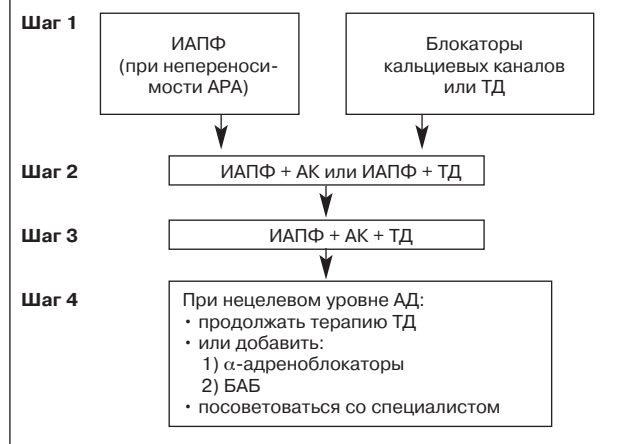


Рис. 2. ТД – ограничения использования.

ВОЗ/МОАГ, 1999 г.	ESH/ESC, 2003 г.	ESH/ESC, 2007 г.
Абсолютные противопоказания • подагра	Абсолютные противопоказания • подагра	Абсолютные противопоказания • подагра
Относительные противопоказания • дислипидемия • мужчины, ведущие активную половую жизнь	Относительные противопоказания • беременность • беременность	Относительные противопоказания • МС • нарушенная толерантность к глюкозе

приводит к формированию группы пациентов с относительно лучшим прогнозом по сравнению с больными с диагностированным СД в рутинной клинической практике, когда между реальным дебютом диабета и постановкой диагноза проходит несколько лет, в течение которых и происходит усугубление сердечно-сосудистого риска.

Роль ТД в антигипертензивной терапии с учетом JNC 7 является объектом продолжающихся дебатов. Доказательства того, что снижение АД на фоне приема ТД приводит к уменьшению всех сердечно-сосудистых событий, не вызывают сомнений. Однако невозможно отрицать и то, что в большинстве исследований метаанализов, на которых базируется «реабилитация» БАБ, также используют ТД. Это значит, что очень трудно разграничить роль этих двух классов препаратов. Диабетогенную роль диуретиков и БАБ трудно разделить, но когда это удастся, диуретики выглядят хуже, чем БАБ. Это же касается и влияния на поражение органов-мишеней.

Клинические ситуации в пользу выбора ТД остаются практически неизменными: недостаточность кровообращения, пожилой возраст, систолическая АГ, АГ у афро-американцев. Однако список относительных противопоказаний увеличивается. В результате накопления научной и клинической информации о неблагоприятных метаболических эффектах этого класса препаратов в качестве относительных противопоказаний к их назначению включены нарушения обмена углеводов и МС. Именно со способностью АГП влиять на метаболический статус пациентов и связаны современные изменения в перечне показаний и противопоказаний к назначению ТД (рис. 2) [1, 2].

В соответствии с современными европейскими и отечественными рекомендациями по ведению АГ (ESH/ESC 2007 г., ВНОК 2008 г.), МС впервые выделен как состояние высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска [1, 2]. МС ассоциирован с субклиническим поражением органов-мишеней: микроальбуминурией, снижением гломерулярной фильтрации, повышением жесткости артериальной стенки, диастолической дисфункцией левого желудочка, увеличением толщины интима-медиа сонной

артерии [16]. Причем высокая степень органических нарушений у пациентов с МС имеет место даже при отсутствии АГ как компонента МС.

В отечественных и национальных рекомендациях по ведению АГ (ESH/ESC 2007 г., ВНОК 2008 г.) в качестве препаратов выбора для коррекции АГ у больных с МС позиционируются средства, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ИАПФ, антагонисты АТ₁-рецепторов) и АК из-за наличия выраженных плеiotропных метаболических, антиоксидантных и эндотелийрегулирующих свойств [1, 2].

Использовать ТД в качестве препаратов 1-й линии терапии не рекомендуется у пациентов с МС [1, 2]. Так как пациенты с МС часто имеют ожирение и сольчувствительную АГ, использование небольших доз ТД патогенетически оправдано, но лишь в качестве препаратов 2-й и 3-й линии в комбинационной терапии. ТД в малых дозах в меньшей степени снижают сывороточный калий, что ослабляет побочные эффекты гипокалиемии на инсулинорезистентность, толерантность к глюкозе [17, 18]. Поддержание калия может предупреждать снижение толерантности к глюкозе, индуцированное тиазидами [19]. Во всех исследованиях, «компрометирующих» диуретики, препараты использовались в дозе не менее 12,5 мг, что имеет принципиальное значение. Однако в относительно недавнем метаанализе показана польза низких доз ТД [20]. Только доза менее 12,5 мг может считаться метаболически нейтральной и относительно безопасной.

При планировании комбинированной антигипертензивной терапии с использованием БАБ и ТД необходимо соблюдать несколько принципов:

- использовать современный высокоселективный БАБ с режимом приема, обеспечивающим 24-часовой контроль АД;
- использовать низкие дозы ТД с доказанной метаболической нейтральностью;
- титрацию доз для достижения антигипертензивного эффекта целесообразно осуществлять за счет увеличения дозы БАБ.

Какой же вывод сделали европейские эксперты по стратегии выбора АГП в недавно опубликованном документе, дополняющем рекомендации 2007 года?

- Крупные метаанализы подтверждают, что основные классы АГП не имеют значимых отличий по их способности снижать АД при АГ.
- Нет доказательств, что основные АГП имеют различия по их способности воздействовать на общий сердечно-сосудистый риск или сердечно-сосудистые события, такие как инсульт и ИМ. Рекомендации ESH/ESC 2007 г. постулировали, что диуретики, ИАПФ, АК, АРА и БАБ могут быть использованы как для инициации антигипертензивной терапии, так и для ее продолжения. Нет никаких оснований, вследствие которых можно считать, что один из гипотензивных препаратов лучше, чем другой. Когда мы анализируем эффективность антигипертензивной терапии, то ее значительная часть, если не вся, зависит от снижения АД. Пять основных классов АГП в большей или меньшей степени одинаковы.
- Кардиоваскулярная протекция на фоне антигипертензивной терапии зависит от снижения АД как такового (per se).
- Каждый класс АГП имеет как противопоказания, так и предпочтения в специфических клинических ситуациях, выбор препаратов должен производиться в соответствии с этим опытом (рис. 3).
- Традиционное деление препаратов на средства 1-го, 2-го и 3-го и т.д. выбора у обычных пациентов имеет теперь минимальное научное и практическое обоснование и не должно осуществляться [21].

Активные дебаты вокруг проблемы выбора терапии АГ – монотерапия или комбинированное лечение – в настоящее время завершены. Показания к назначению комбини-

Рис. 3. Клинические ситуации в пользу выбора АГП.**Субклиническое поражение органов-мишеней**

Гипертрофия левого желудочка
Бессимптомный атеросклероз
Микроальбуминурия
Почечная дисфункция

ИАПФ, БРА
АК, ИАПФ
ИАПФ, БРА
ИАПФ, БРА

Клинические события

Перенесенный инсульт
Перенесенный ИМ
Стенокардия
ХСН

Любой гипотензивный препарат
β-Блокаторы, ИАПФ, БРА
β-Блокаторы, АК
Диуретики, β-блокаторы, ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона

Фибрилляция предсердий

пароксизмальная
постоянная
ХПН/протеинурия
Атеросклероз периферических артерий

БРА, ИАПФ
β-Блокаторы, недигидропиридиновые АК
ИАПФ, БРА, петлевые диуретики
АК

Состояния

ИСАГ (у пожилых людей)
МС
СД
Беременность
Афро-американцы

Диуретики, АК
ИАПФ, БРА, АК
ИАПФ, БРА
АК, метилдопа, β-блокаторы
Диуретики, АК

Примечание. ХПН – хроническая почечная недостаточность; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

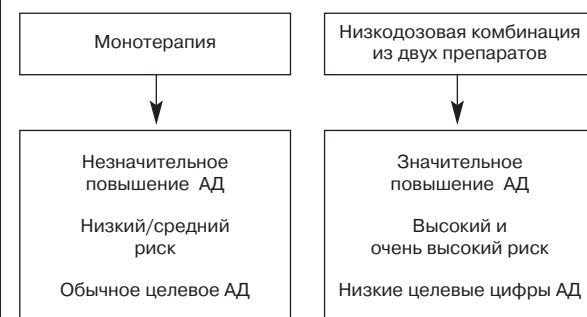
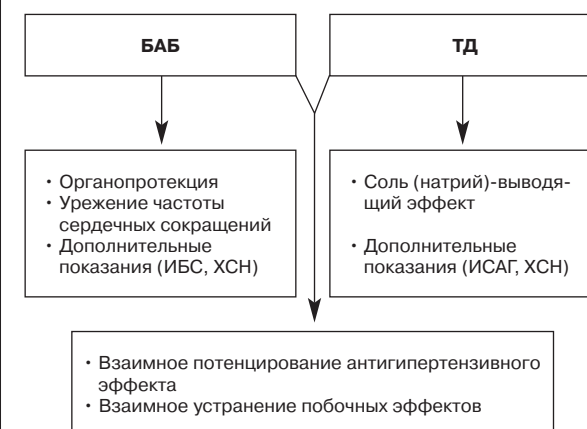
рованной терапии изменялись при каждом пересмотре рекомендаций по АГ. В национальных рекомендациях по ведению АГ 2001 г. (ВНОК, 2001 г.) добавление второго препарата допускалось только в случае недостаточной эффективности первого. Во 2-м пересмотре рекомендаций (ВНОК, 2004 г.) допускалась равная возможность использования двух стратегий стартовой терапии АГ – монотерапии и комбинированной терапии. В соответствии с действующими национальными и европейскими рекомендациями по ведению АГ (ESH/ESC 2007, ВНОК 2008) комбинация двух препаратов в низких дозах должна быть назначена всем больным АГ 2–3-й степени, с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и планируемыми низкими значениями целевого АД [1, 2] (рис. 4). В недавно опубликованном документе, дополняющем европейские рекомендации 2007 г., делается вывод, что присоединение препарата другого класса более эффективно, чем удвоение дозы. Назначение комбинации препаратов в качестве стартовой терапии ассоциируется с более быстрым достижением контроля АД, лучшей переносимостью и приверженностью терапии [21].

При изучении комбинированного АГП, включающего ТД и БАБ, встает вопрос не столько об антигипертензивной эффективности, сколько о безопасности предложенной комбинации в свете полученных последних данных об эффективных комбинациях препаратов для лечения АГ.

Уникальность обсуждаемой здесь комбинации (препарат Лодоз) состоит в фиксированной низкой дозе ГХТ (6,5 мг), которая позволит минимизировать риск нежелательных побочных, прежде всего метаболических, эффектов препарата. Проведенные клинические исследования подтвердили не только антигипертензивную эффективность данной комбинации, но и ее абсолютную безопасность.

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании у 512 пациентов с мягкой и умеренной АГ сравнивали эффекты разных доз бисопролола и ГХТ. Уменьшение дозы ГХТ до 6,25 мг/сут позволило значительно ограничить снижение уровня калия и рост показателя мочевой кислоты в плазме. На фоне применения низкодозовой комбинации (бисопролол 2,5 мг/сут + ГХТ 6,25 мг/сут) 61% пациентов достиг целевого уровня АД. Профиль безопасности был сопоставим с группой плацебо [22].

В сравнительном контролируемом исследовании с включением 541 пациента показана сопоставимая частота нежелательных явлений и метаболических нарушений в группе низкодозовой комбинации бисопролола и ГХТ (2,5/6,25 мг) и на фоне приема эналаприла, амлодипина и плацебо. Целевой уровень АД был достигнут у 66,5% пациентов на фоне терапии бисопрололом и ГХТ, у 58,4% боль-

Рис. 4. Выбор терапевтической стратегии ESH/ESC (2007 г.): начало медикаментозной терапии.**Рис. 5. Комбинация β-блокатор и диуретик.**

ных в группе амлодипина и у 47,1% пациентов, принимающих эналаприл [23].

В двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность Лодоза (2,5 мг бисопролола и 6,25 ГХТ) и 5 мг амлодипина у пациентов старше 60 лет с изолированной систолической артериальной гипертензией – ИСАГ (систолическое АД – САД 160–210 мм рт. ст. и диастолическое АД – ДАД – менее 90 мм рт. ст.). Через 12 нед лечения 31% пациентов в группе Лодоза достиг целевого АД и лишь 23% больных, принимавших амлодипин. Частота развития нежелательных явлений и динамика качества жизни были также сопоставимы в обеих группах.

По результатам проведенных исследований, Лодоз не вызывает метаболических нарушений и отвечает всем современным требованиям, предъявляемым к АГП [22, 24]. На фоне лечения Лодозом при титрации дозы бисопролола у 71–84% пациентов удается достичь целевого ДАД, при этом на начальной дозировке (бисопролол 2,5 мг/ГХТ 6,25 мг) его достигают 2/3, при удвоении дозы бисопролола до 5 мг при ГХТ 6,25 мг – 3/4, а при максимальной дозировке (бисопролол 10 мг/ГХТ 6,25 мг) – 80% пациентов. Важно, что у 72% пожилых пациентов с ИСАГ существенно (в среднем на 20 мм рт. ст.) снижается САД при использовании начальной дозы Лодоза [25]. В этом же исследовании не получено статистически значимой динамики параметров липидного спектра (общий холестерин, липопротеины низкой и высокой плотности, триглицериды), глюкозы и калия.

Необходимо акцентировать внимание на том факте, что во всех исследованиях, «дискредитирующих» ТД и, в частности, ГХТ, последний использовался в дозе 12,5 мг и более. В дальнейших исследованиях было показано, что только доза менее 12,5 мг может обладать метаболической нейтральностью. Именно поэтому Лодоз, имеющий в составе низкодозовую комбинацию 6,5 мг ГХТ, оказывается в более выгодном положении по сравнению с другими фиксированными комбинациями БАБ и ТД.

При этом сочетании препаратов используется основной принцип комбинированной терапии – нивелирование контррегуляторных механизмов. БАБ могут вызывать задержку натрия и вазоконстрикцию. ТД на счет натрийуреза стимулирует вазодилатацию. С другой стороны, БАБ подавляют симпатoadреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы, которые активируются на фоне приема диуретиков (рис. 5).

Таким образом, Лодоз является:

- эффективным низкодозовым комбинированным АГП;
- благодаря различному содержанию бисопролола позволяет гибко титровать дозы и достигать целевого АД;
- обладает метаболической нейтральностью благодаря включению в состав высокоселективного БАБ и низкой дозе ГХТ;
- эффективен у пациентов с ИСАГ;
- обладает преимуществами при назначении пациентам с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Литература

1. Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. М., 2008: 20–56.
3. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
4. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. For the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

5. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta1- and beta2- adrenergic receptors. *J Cardiovasc Ther* 1999; 13: 123–6.
6. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of the 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: 1665–83.
7. Blackburn DF, Lamb DA, Eurich DT et al. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents. *J Hypertens* 2007; 25: 1499–505.
8. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
9. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
10. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3–10.
11. Zanchetti A, Hemmigh M, Baurecht H et al. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2007; 25: 2463–70.
12. Cutler JA, Davis BR. Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2691–704.
13. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS et al. SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29–35.
14. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2706–15.
15. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116: 151–7.
16. Mule G, Nardi E, Cottone S et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 257: 503–13.
17. Zillich AJ, Garg J, Basu S et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 219–24.
18. Bakris G, Molitch M, Hewkin A et al. STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592–7.
19. Helderman JH, Elabi D, Andersen DK et al. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; 32: 106–11.
20. Wright GM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Library* 2009; CD001841: e1–e59.
21. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009; 27: 2121–58.
22. Frisbman WH, Bryzinski BS, Coulson LR et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med* 1994; 154 (13): 1461–8.
23. Prisant LM, Neutel JM, Papademetriou V et al. Low-dose combination treatment for hypertension versus single-drug treatment: bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine, enalapril, and placebo: combined analysis of comparative studies. *Am J Ther* 1998; 5: 313–21.
24. Lewin AJ, Leung MC, Targum S et al. A clinical trial evaluating the 24-hour effects of bisoprolol/hydrochlorothiazide 5 mg/6.25 mg combination in patients with mild to moderate hypertension. *Clin Cardiol* 1993; 16: 732–6.
25. Benetos A, Adamopoulos C, Argyriadi P et al. Clinical results with bisoprolol 2.5 mg/hydrochlorothiazide 6.25 mg combination in systolic hypertension in the elderly. *Hypertens Suppl* 2002; 20 (1): 21–5.



Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ)

М.В.Леонова, Ю.Б.Белоусов, Л.Л.Штейнберг, А.А.Галицкий, Д.Ю.Белоусов¹,
аналитическая группа исследования ПИФАГОР
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, ¹Российское общество клинических исследователей

Резюме

Проведено фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии (АГ) в России ПИФАГОР III, представлены результаты опроса пациентов в реальной практике в течение 2008 г. Валидных анкет 3030. Средний возраст больных 58,3 года, мужчин 63%, женщин 35%. Постоянно принимают антигипертензивные препараты (АГП) 79%; среднее количество АГП 2,22 на 1 пациента. Доля ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – 33,2%, β-адреноблокаторов – 20,3%, диуретиков – 19,7%, антагонистов кальция – 13,4%, антагонистов рецепторов ангиотензина II – 3,1%, препаратов центрального механизма действия – 2,9%. В группе ингибиторов АПФ доминирует эналаприл, в группе β-блокаторов – бисопролол и метопролол, в группе диуретиков – индапамид, в группе антагонистов кальция – амлодипин. Из препаратов центрального механизма действия 28% занимает клофелин, 31% – «старые» резерпинсодержащие препараты. Всего пациенты принимают 161 торговое наименование АГП, доля оригинальных АГП – 39%. Повысилась мотивация и комплаентность пациентов к лечению, целевой уровень артериального давления имеют 69%. Из опрошенных больных 54% покупают АГП за полную стоимость, 34% имеют льготы, но 11,9% покупают лекарства за полную стоимость. Тратят на АГП до 500 руб. в месяц 58%, более 1000 руб. в месяц – 8%. Выявлены положительные тенденции в качестве и эффективности фармакотерапии АГ; вместе с тем остаются проблемы в обеспеченности и доступности различных АГП для пациентов.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты.

Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PIFAGOR III (poll of patients with AH)

M.V.Leonova, Yu.B.Belousov, L.L.Shteynberg, A.A.Galitskiy, D.Ju.Belousov¹, analytical group of PIFAGOR study
RGMU, ¹Russian society of clinical researchers

Resume

We present the results of interrogation of patients with arterial hypertension (AH) in real practice in pharmacoepidemiological study PIFAGOR III (2008). The study included 3030 valid patients (63% men and 35% women) mean age 58.3 years. The 79% of patients are now being treated regularly. Mean number of antihypertensive drugs (AD) per patient was 2.22. 33.2% of patients participating in the study received ACE inhibitors, 20.3% – β-blockers, 19.7% – diuretics, 13.4% – Ca channel blockers, angiotensin II receptor blockers – 3.1% and drugs with central mechanism of action – 2.9%. All in the patients are taking 161 trade marks of AD, the amount of genuine AD is 39%. Motivation and compliance of the patients have raised, the blood pressure target level have 69%. 54% of the examined patients buy AD at full price, 34% have discounts, but 11.9% buy their medicines at full price. 58% spend 500 rubles a month on AD, 8% – more than 1000 rubles. Positive trends in quality and effectiveness of AH pharmacotherapy have been detected; together with this problems with different AD provisions and availability for patients remain.

Key words: pharmacoepidemiology, arterial hypertension, antihypertensive treatment.

Сведения об авторах:

Леонова Марина Васильевна – проф. кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава
Белоусов Юрий Борисович – зав. кафедрой клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава
Штейнберг Людмила Львовна – аспирант кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава
Галицкий Антон Анатольевич – ст. лаборант кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава
Белоусов Дмитрий Юрьевич – руководитель Российского общества клинических исследователей

Проблема эффективного лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) актуальна во всем мире. В экономически развитых странах результаты лечения более высокие, чем в странах с переходной экономикой, что связано с социально-экономическими различиями. Решению проблемы борьбы с АГ в России посвящена целевая Федеральная программа «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», в рамках которой проводится работа по повышению охвата и мотивации пациентов к лечению АГ. По эпидемиологическим данным, распространенность АГ в России остается высокой – 39,5%, а эффективность лечения АГ в популяции составляет 21,5% [1]. Одной из возможностей изучения особенностей фармакотерапии АГ в реальной практике является проведение фармакоэпидемиологических исследований.

Первое фармакоэпидемиологическое исследование АГ в России было проведено в 2001–2002 гг. (ПИФАГОР II) [2]. Результаты показали невысокий уровень охваченности постоянной терапией пациентов с АГ и ее эффективности, недостаточный уровень мотивации и комплаентности пациентов к лечению, проблемы в обеспеченности антигипертензивными препаратами (АГП) в реальной практике. Были изучены характер и объем фармакотерапии, место «старых» и «новых» классов АГП. Исследование проводилось после предварительного этапа опроса врачей для возможности сопоставления врачебной практики лечения АГ с реальной антигипертензивной терапией, которую получают пациенты. За прошедшее время про-

изошли существенные изменения национальных рекомендаций по лечению АГ (ВНОК 2004, 2008 г.), проводятся различные образовательные программы для врачей и пациентов, направленные на улучшение эффективности лечения АГ и снижение частоты развития осложнений и смертности. Для изучения реальной практики лечения пациентов с АГ в 2008 г. был инициирован новый этап фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III.

Материалы и методы

Дизайн фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III основан на опросе врачей и пациентов с АГ. Опрос пациентов с АГ проводился через врачей лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) различных регионов России с помощью специально разработанных анкет, включающих вопросы об особенностях применения АГП. Анкеты поступали с мая по октябрь 2008 г. из 38 городов России; списки городов и руководителей исследовательских групп, участвовавших в сборе анкет, опубликованы ниже. Валидными для обработки были признаны 3030 анкет больных АГ. Получили анкету у терапевта 52% больных, 39% – у кардиолога, 7% – у специалистов другого профиля. Заполняли анкету, находясь в стационаре, 46% пациентов, 44% – в поликлинике, 7% – дома.

Средний возраст опрошенных больных составил 58,3 года (от 20 до 95 лет), 16,6% были старше 70 лет; мужчин было 63%, женщин – 35%, 2% не указали пол. По уровню образования: 21% больных имели среднее, 37% – среднее специальное и 34% – высшее образование. Анализ для-

Информированность больных АГ о наличии факторов риска и осложнений АГ

Осложнения АГ (частота, %)

Гипертонический криз	59
Стенокардия	43
Сердечная недостаточность	32
Инфаркт миокарда	14
Инсульт	9
Почечная недостаточность	6
Кровоизлияние в сетчатку глаза	5
Не знают	9

Факторы риска (частота, %)

Избыточная масса тела	57
Повышенный уровень холестерина	50
Сахарный диабет	21
Подагра	4
Нет факторов риска	8
Не знают	13

Рис. 1. Распределение больных по длительности АГ.



Рис. 2. Общая структура классов АГП (доля, %).

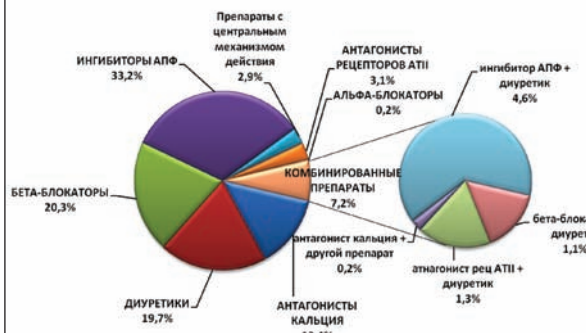


Рис. 3. Сравнение долей (в %) различных классов АГП.

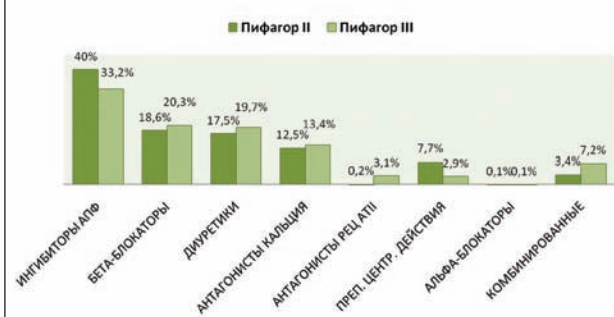
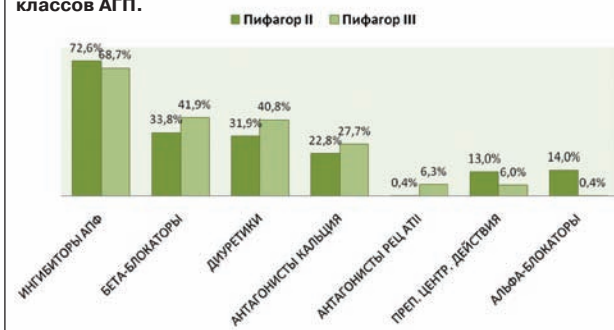


Рис. 4. Сравнение частоты (в %) назначения различных классов АГП.



тельности АГ показал, что 66% больных имеют стаж заболевания более 5 лет (рис. 1). При расчете средний индекс массы тела (ИМТ) составил 30 кг/м², причем только 15% больных имели нормальный ИМТ.

Знают о наличии факторов риска и других сопутствующих состояний 95% опрошенных пациентов с АГ (в 2002 г. были осведомлены только 77%); 41% больных имеют более 1 фактора риска, 10,2% – 3 и более факторов риска. Наиболее частыми факторами риска были избыточная масса тела (57%) и гиперхолестеринемия (50%; см. таблицу). Наиболее частыми осложнениями АГ у опрошенных больных были гипертонические кризы, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН). При сравнении характеристик пациентов, участвовавших в опросе, с аналогичными данными в 2002 г. (ПИФАГОР II) была отмечена большая доля пациентов с факторами риска и осложнениями.

Результаты

Главное место в анкете занимали вопросы о характере антигипертензивной терапии и комплаентности больных АГ. По сравнению с 2002 г. увеличилась доля пациентов, постоянно принимающих АГП, – 79% против 62,1%, и только 20% больных (31,5% в 2002 г.) принимают АГП по потребности – при плохом самочувствии и повышении уровня артериального давления (АД). Получают монотерапию 26% больных, 37% – комбинацию из 2-х препаратов, 37% – принимают 3 и более АГП. По сравнению с данными 2002 г. увеличилось среднее количество АГП на 1 больного с 1,72 до 2,22. Структура принимаемых пациентами АГП представлена 4 основными классами: ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β-блокаторами, диуретиками, антагонистами кальция (рис. 2). В сравнении с данными 2002 г. относительная доля ингибиторов АПФ уменьшилась с 40 до 33% и несколько увеличилась доля остальных классов (рис. 3), таким образом, соотношение АГП разных классов стало более сбалансированным. Существенно увеличился удельный вес нового класса антагонистов рецепторов ангиотензина II (АТII) (3,1% против 0,2% в 2002 г.). В 2 раза уменьшилась доля препаратов с центральным механизмом действия (7,7% против 2,9% в 2002 г.); возросла доля использования фиксированных комбинаций АГП.

Структура применяемых пациентами с АГ ингибиторов АПФ представлена 19 препаратами, из них 7 фиксированных комбинаций; всего 43 торговых наименования. Основная доля принадлежит эналаприлу – 44% (против 66% в 2002 г.), который представлен 7 торговыми названиями, самые частые из них эналаприл (14,5%) и Энап (12,6%). Вторую половину ингибиторов АПФ составляют лизиноприл, периндоприл, фозиноприл и каптоприл; другие препараты класса ингибиторов АПФ используются больными редко (их доли не более 2,5%; рис. 5). Необходимо отметить, что в сравнении с данными 2002 г. доля лизиноприла, периндоприла и фозиноприла увеличилась почти вдвое, а доля каптоприла (препарата короткого действия) – уменьшилась на 1/3 (рис. 6). Существенное место в структуре ингибиторов АПФ занимают фиксированные комбинации (их доля 12% против 4,6% в 2002 г.), они представлены 12 торговыми названиями, наиболее частые – Энап Н (3,3%), Нолипрел (2,4%) и Нолипрел форте (2,1%; см. рис. 5, 6). Суммарная доля оригинальных препа-

ратов среди ингибиторов АПФ, по данным опроса больных, составила 43%.

Класс β -блокаторов, по данным опроса больных, представлен 9 препаратами; всего 29 торговых названия, из них 3 фиксированные комбинации (рис. 7, 8). В отличие от 2002 г, когда доминировал атенолол (его доля 38%), в 2008 г. наибольшую долю имеет бисопролол (доля 41,3%). Бисопролол представлен 6 торговыми наименованиями, из них 82% приходится на оригинальный препарат Конкор. Доля метопролола увеличилась с 28 до 32%, причем преимущественно за счет лекарственной формы с контролируемым высвобождением, представленной Беталом-30К (доля 4,4%). Наиболее частым торговым наименованием метопролола является Эгилек (доля 68%). Такая трансформация структуры применяемых пациентами β -блокаторов является отражением последних данных доказательной медицины о неблагоприятных отдаленных эффектах атенолола при лечении АГ в сравнении с другими АГП [3] и повышением роли бисопролола и метопролола CR в лечении пациентов с АГ и сопутствующей сердечной недостаточностью [4, 5], доля которых в исследуемой популяции достигает 32%. Доля атенолола сократилась в 6 раз и составляет 5,7%; также уменьшилась доля пропранолола (1,4% против 11,2% в 2002 г.). Между тем увеличилась доля новых β -блокаторов небиволола (Небилет) в 3,5 раза и бетаксолола (Локрен) в 4,7 раза. Фиксированные комбинации в классе β -блокаторов занимают 5,2% и представлены в основном комбинацией атенолола и гипотиазид Тенориком (97%). Суммарная доля оригинальных препаратов среди β -блокаторов, по данным опроса больных, составила 57%.

Класс диуретиков, по данным опроса больных, представлен 6 препаратами; всего пациенты используют 15 торговых названий (рис. 9). Обращает внимание, что в сравнении с данными 2002 г. доля гидрохлоротиазида уменьшилась почти вдвое и составляет 23,7%, при этом доля индапамида увеличилась на 50% (доля 67,7%) и на 1/3 представлена ретардной лекарственной формой (рис. 10). Индапамид и индапамид в виде ретардной формы представлены 4 и 6 препаратами соответственно; из них доля оригинального препарата Арифона занимает лишь 17%, тогда как доля оригинального Арифона ретард достигает 76%. Суммарная доля оригинальных препаратов среди диуретиков, по данным опроса больных, составила 24%.

В группу диуретических средств, использующихся пациентами с АГ, попали такие препараты, как фуросемид, торасемид, верошпирон, триампур (их суммарная доля 8,7%), которые не относятся к рекомендуемым для лечения АГ, но могут быть оправданы наличием у больных сопутствующей почечной или сердечной недостаточности.

Класс антагонистов кальция, по данным опроса больных, представлен 13 препаратами, из них фиксированных комбинаций 4; всего 41 торговое наименование (рис. 11). В отличие от 2002 г, когда подавляющее большинство составляли препараты I поколения – нифедипин, верапамил и дилтиазем (суммарная доля 87%), в настоящее время их доля уменьшилась втрое и составляет только 29%, а суммарная доля пролонгированных лекарственных форм (замедленного и контролируемого высвобождения) и антагонистов кальция пролонгированного действия возросла с 22,5 до 69,2% (рис. 12). Половину всех препаратов класса антагонистов кальция занимает амлодипин (доля 53,4%), среди 12 торговых наименований большинство представляют отечественные генерики (доля 43%), а доля оригинального препарата Норваск – 12% (в 2002 г. его доля была 27%). Относительно высокий удельный вес нифедипина короткого действия (21,3%) может быть объяснен тем, что в анкете больные указывали не только препараты, которые они используют для постоянного приема, но и те, которые они применяют для купирования эпизодов повышения АД в амбулаторных условиях. Суммарная доля ретардных лекарственных форм нифедипина увеличилась до 13% (против

Рис. 5. Структура препаратов класса ингибиторов АПФ (доля, %).



Рис. 6. Сравнение долей АГП (в %) внутри класса ингибиторов АПФ.

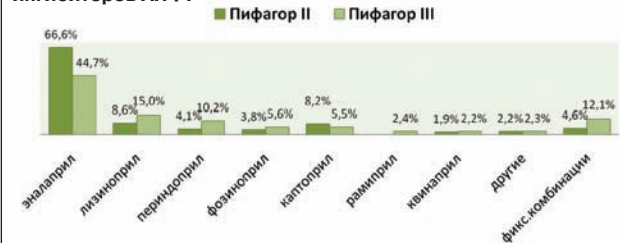


Рис. 7. Структура препаратов класса β -блокаторов (доля, %).

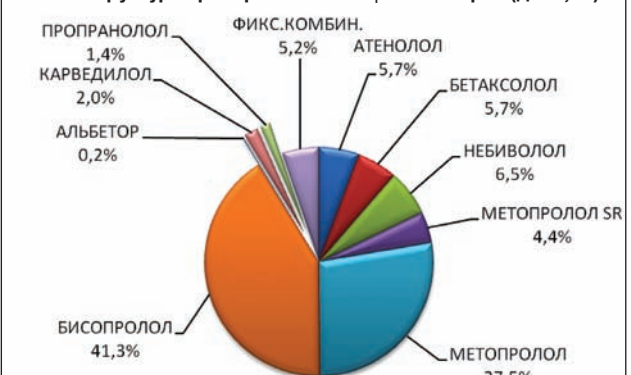


Рис. 8. Сравнение долей АГП (в %) внутри класса β -блокаторов.

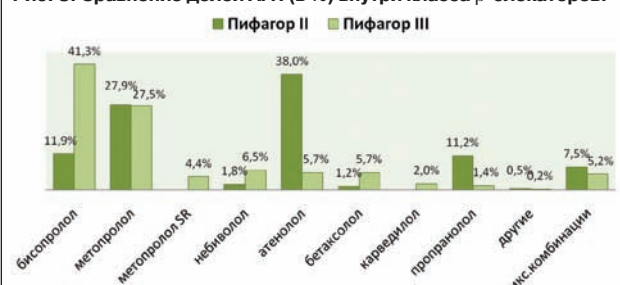


Рис. 9. Структура препаратов класса диуретиков (доля, %).



Аритмия түрі	Пифагор II (%)	Пифагор III (%)
гипотизид	40,7%	23,7%
индапамид	46,2%	67,7%
верошпирон	4,2%	4,0%
фуросемид	8,3%	3,0%
торасемид	1,5%	0,3%
триампур	0,2%	0,2%

Лекарство	Процент
АМЛОДИПИН	53,4%
НИФЕДИПИН	21,3%
НИФЕДИПИН SR	6,9%
НИФЕДИПИН GITS	6,0%
ДИЛТИАЗЕМ	2,3%
ДИЛТИАЗЕМ SR	0,2%
ВЕРАПАМИЛ	5,5%
ВЕРАПАМИЛ SR	0,6%
ФЕЛОДИПИН	2,0%
НИФЕДИПИН GITS	1,8%

Аритмия	Пифагор II (%)	Пифагор III (%)
ИКБДПРИИ	46%	21,3%
ИКБДПРИИ	9%	6,9%
ИКБДПРИИ	6,0%	2%
ИКБДПРИИ	2,3%	0,2%
ИКБДПРИИ	1%	0,2%
ИКБДПРИИ	29%	5,5%
ИКБДПРИИ	0,6%	12%
ИКБДПРИИ	53,4%	2,0%
ИКБДПРИИ	1,8%	0%

Лекарство	Процент
ЛОЗАРТАН	30,8%
ИРБЕСАРТАН	17,9%
ЛОЗАП ПЛЮС	15,0%
КО-ДИОВАН	1,5%
ГИЗААР	1,5%
КОАПРОВЕЛЬ	7,3%
ТЕВЕТЕН ПЛЮС	3,3%
МИКАРДИС ПЛЮС	1,1%
ВАЛСАРТАН	10,6%
КАНДЕСАРТАН	0,7%
ТЕЛМИСАРТАН	3,3%
ЭПРОСАРТАН	7,0%

Лекарство	Процент
АДЕЛЬФАН;	28,0%
КЛОФЕЛИН;	28,0%
МОКСОНИДИН (ФИЗИОТЕНЗ);	31,9%
РИЛМЕНИДИН (АЛЬБАРЕЛ);	6,0%
КРИСТЕПИН;	2,7%
МЕТИЛДОПА (ДОПЕГИТ);	1,6%
РАУНАТИН;	0,5%
ГУАНФАЦИН (ЭСТУЛИК);	1,1%

Таким образом, наблюдается положительная тенденция к повышению эффективности лечения АГ в реальной практике, чему могло способствовать повышение мотивации и комплаентности больных к лечению, росту частоты использования комбинированной антигипертен-

живной терапии. Доля пациентов, достигших целевого АД на фоне монотерапии и комбинации 2 АГП, одинакова и составляет 71%; на фоне 3-компонентной комбинации АГП – 61%. В подгруппе пациентов с сахарным диабетом, для которых установлен более низкий целевой уровень АД (<130/80 мм рт. ст.), достигли его только 31%. В подгруппе пациентов старше 70 лет достигли целевого уровня АД 41%.

А часто ли больные с АГ обращаются за помощью к врачам в реальной практике? Данный вопрос изучался по анкетам пациентов и оказалось, что 31% (льготная категория больных) ежемесячно посещают врача, 39% – 1 раз в 3–6 мес. По сравнению с 2002 г. ситуация несколько улучшилась: возросла доля пациентов, активно наблюдающихся у врача, а также в 2 раза сократилась доля пациентов (с 16 до 8%), которые совсем не обращаются к врачу, что демонстрирует повышение мотивации пациентов к лечению АГ и может быть хорошим результатом активной пропаганды борьбы с АГ в России (рис. 17).

Нами анализировалась не только частота обращения пациентов с АГ к врачу, но также цель посещения. По сравнению с 2002 г. больные обращаются к врачам с теми же целями: 40% больных обращаются по поводу получения рекомендаций по лечению, 42% – для проведения обследования (электрокардиограммы и др.), для измерения АД – 16%, для получения направления на госпитализацию – 9%. Таким образом, подавляющее большинство больных с АГ демонстрируют высокую мотивацию для обращения к врачу. В 98% случаев пациенты получают рекомендации по лечению, включая рекомендации по режиму дозирования и особенностям приема АГП, о возможных нежелательных эффектах, тактике применения АГП при высоком уровне АД (рис. 18). В целом 84% больных удовлетворены оказываемой помощью по лечению АГ.

Не менее важным для достижения эффективности лечения АГ является умение больных проводить самоконтроль уровня АД. Контроль уровня АД в домашних условиях в настоящее время придается важное значение [8]. Среди опрошенных пациентов с АГ 83% самостоятельно измеряют АД с помощью автоматического (46%) или простого (37%) тонометра; 16% пациентов обращаются за помощью в измерении АД к врачу. Лишь 3% больных не проводят контроль уровня АД, что существенно меньше, чем в 2002 г. (12%). Улучшение ситуации по сравнению с 2002 г. возможно связано с большей доступностью и простотой в использовании автоматических тонометров, улучшением просветительской работы. Так, 16% опрошенных больных посещали школы для больных АГ. Особый интерес представляют анализ обеспеченности больных АГП и их доступности, что изучалось при опросе пациентов в рамках фармакоэпидемиологического исследования. Так, 54% опрошенных больных покупают АГП за полную стоимость в аптеках и еще для 6% больных АГП покупают их родственники. Имеют льготы 34% опрошенных больных: 6,6% – покупают лекарства со скидкой, 15,6% – получают бесплатно, 11,9% – имеют льготы, но покупают лекарства за полную стоимость. Ответили «другое» 4,6%, причем самый частый ответ был «докупаю дополнительно к бесплатным» (рис. 19).

Экономические возможности пациентов с АГ в российских условиях скромные. На вопрос о количестве ежемесячных расходов на приобретение АГП 58% больных назвали сумму до 500 руб. (в 2002 г. их было 74%) (рис. 20), из них 39% тратят 200–500 руб. Однако 8% опрошенных пациентов вынуждены расходовать на АГП более 1000 руб. в месяц (в 2002 г. их было 2,5%).

Таким образом, подавляющее большинство пациентов с АГ в России по своим финансовым возможностям могут приобретать в основном препараты-генерики, однако по сравнению с 2002 г. удельный вес оригинальных АГП в общей структуре увеличился (39% против 27%) в основном за счет новых препаратов класса антагонистов рецепторов АПГ.

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

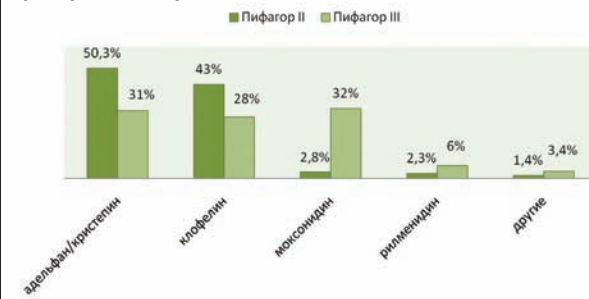


Рис. 16. Десять наиболее часто принимаемых АГП (частота, %).

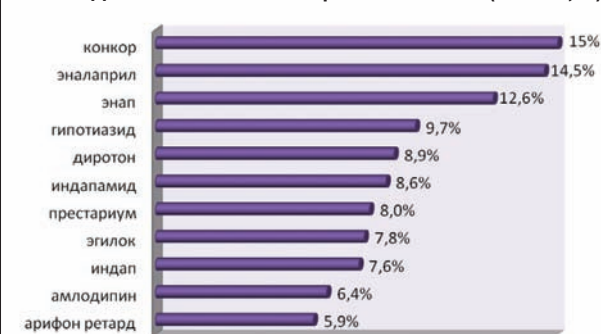


Рис. 17. Частота обращения пациентов с АГ к врачу.

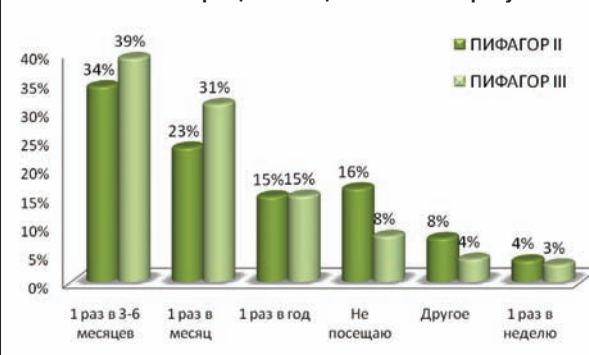


Рис. 18. Характер рекомендаций врачей (в %) по лечению.



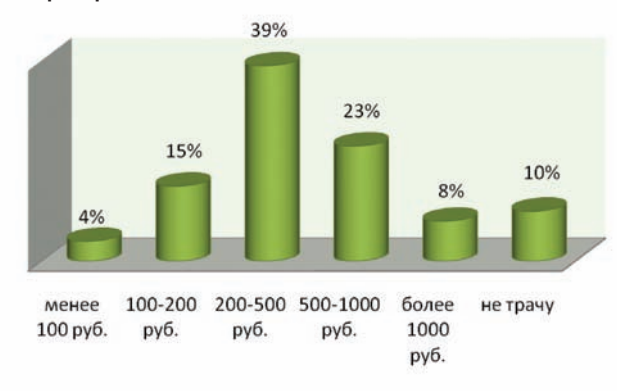
Обсуждение

По данным Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», эпидемиологическая ситуация в России свидетельствует о сохраняющейся устойчивой тенденции к высоким показателям сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что связано с высокой распространенностью АГ [1]. Большие усилия последних лет были направлены на повышение эффективности борьбы с АГ в России, которые начинают приносить определенные резуль-

Рис. 19. Пути приобретения АГП (в %) пациентами с АГ.



Рис. 20. Характеристика ежемесячных расходов (в %) на приобретение АГП.



таты. Так, по данным российских эпидемиологических исследований, отмечено повышение уровня охвата и мотивации пациентов с АГ к лечению [1]. Мониторинг фармакоэпидемиологической ситуации в рамках исследования ПИФАГОР III также выявил положительные тенденции по вопросам антигипертензивной терапии. Особенностью исследования ПИФАГОР III было повышение внимания к первичному звену оказания медицинской помощи силами врачей-терапевтов. Анализируя общую характеристику исследуемой популяции больных с АГ, необходимо отметить высокую распространенность избыточной массы тела как одного из отягощающих факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По частоте ассоциируемых клинических состояний и заболеваний исследуемая популяция больных АГ оказалась более тяжелой, чем в предшествующем исследовании ПИФАГОР II.

В структуре АГП, которые применяют пациенты, устойчиво преобладают 4 основных класса: ингибиторы АПФ, β-блокаторы, диуретики и антагонисты кальция, причем их соотношение стало более сбалансированным. К положительным тенденциям можно отнести возросшую роль нового класса антагонистов рецепторов АТII и дальнейшее уменьшение места «устаревших» препаратов с центральным механизмом действия (адельфан, кристепин, клофелин). В целом структура АГП пополнилась новыми современными препаратами с высокой антигипертензивной эффективностью (Локрен, Небилет, Нифедипин ГИТС, Нолипрел и др.) и, наоборот, сократился удельный вес препаратов, не рекомендованных к широкому применению (атенолол, нифедипин короткого действия). Увеличилась доля пациентов, получающих комбинированную антигипертензивную терапию, что способствует достижению лучших результатов лечения. Положительные тенденции наблюдаются по повышению мотивации и комплаентности к лечению. Так, большая доля пациентов мотивирована к постоянной антигипертензивной терапии, контролю уровня АД в домашних условиях, частой обращаемости к врачу. Во многом этому способствовало обучение пациентов в школах для больных АГ. Эффектив-

ность лечения, по данным исследуемой популяции больных АГ, показала значимо большую частоту достижения целевого уровня АД за прошедшие 6 лет и общую удовлетворенность лечением. Можно сравнить результаты эффективности антигипертензивной терапии в реальной практике с результатами крупного российского многоцентрового клинического исследования РОСА [9]. Как известно, эффективность терапии в условиях контролируемого клинического исследования превышает результаты лечения пациентов в реальной практике. Вместе с тем в исследовании РОСА в контрольной группе пациентов из реальной практики целевой уровень АД имели 53,9%, в том числе среди больных с сахарным диабетом – 39,6%, что согласуется с данными эффективности лечения в исследовании ПИФАГОР III. Однако сохраняются и проблемы лечения АГ в реальной практике, в частности касающиеся обеспеченности и доступности различных АГП для пациентов. Так, 1/3 льготной категории опрошенных больных вынуждены докупать АГП дополнительно. Экономический ресурс среднего пациента с АГ не превышает 500 руб./мес, растет потребность в приобретении дорогостоящих АГП, что существенно ограничивает использование качественных препаратов.

Таким образом, мониторинг клинической практики лечения пациентов с АГ в рамках фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III показал положительные и негативные стороны; осмысление выявленных тенденций определяет новые пути и возможности к улучшению медицинской и социально-экономической ситуации в борьбе с АГ в России.

Исследование выполнено при поддержке РГНФ (грант 09-06-00192а).

Мы выражаем благодарность всем врачам, специалистам, руководителям ЛПУ, региональных центров, принимавших посильное участие в исследовании ПИФАГОР III: руководителям центров: Морозовой Т.Е., Андрушишиной Т.Б. (Москва); Косяковой Н.И. (Пушино, Московская обл.); Морозову С.Л. (Санкт-Петербург); Чернову Ю.Н., Батищевой Г.А. (Воронеж); Козлову С.Н., Рачиной С.А. (Смоленск); Филиппенко Н.Г. (Курск); Бочоришвили М.И. (Липецк); Шмыковой Е.А. (Белгород); Хохлову А.Л. (г. Ярославль); Барабашкиной А.В. (г. Владимир); Петровской Е.В. (Самара), Верижниковой Е.В. (Саратов); Дмитриевой О.А., Гудовой Е.Н. (Саранск); Батурину В.А. (Ставрополь); Орловой Е.А., Вязовой И.В. (Астрахань); Башировой С.Б. (Махачкала); Смоленской О.Г. (Екатеринбург); Габбасовой Л.А. (Челябинск); Сидоренковой Н.Б. (Барнаул); Зайцевой О.Е. (Уфа); Бочановой Е.Н. (Красноярск); Трофимовой Н.Н. (Наро-Фоминск); Трапезниковой Б.В. (Сургут); Ронь Г.А. (Ноябрьск); Филатову А.П., Гомовой Т.А. (Тула), Слободенюк Е.В. (Хабаровск); Болдановой Н.Ю., Мацаковой С.В. (Элиста); Данильченко О.А., Елисеевой Е.В. (Владивосток); врачам: Абашеву Р.А. (Санкт-Петербург), Акамовой О.Н. (Оренбург), Ананьиной Г.С. (Санкт-Петербург), Боноховой С.Л. (Санкт-Петербург), Варшавчик М.В. (Тюмень), Володиной Л.В. (Оренбург), Голотвину М.В. (Красноярск), Денисовой О.С. (Красноярск), Егоровой Т.Д. (Тверь), Елисеевой Н.П. (Санкт-Петербург), Жирковой О.В. (Тверь), Жук В.С. (Санкт-Петербург), Жуков Н.И. (Тверь), Заяц Л.В. (Оренбург), Зимовой С.Б. (Санкт-Петербург), Кавецкой А.И. (Тюмень), Казанцевой О.В. (Владивосток), Картиной М.Г. (Красноярск), Колесникову С.Д. (Сургут), Колесниковой Л.В. (Сургут), Кочневой Е.В. (Тверь), Кулбаисову А.М. (Оренбург), Малахову М.В. (Ростов-на-Дону), Махотину Е.Н. (Тверь), Мельниковой Л.А. (Красноярск), Мосино В.А. (Красноярск), Мячиной Е.А. (Красноярск), Носковой Е.Г. (Владивосток), Павловой Л.И. (Санкт-Петербург), Паняниной Г.Г. (Санкт-Петербург), Педяшовой Т.В. (Владивосток), Пелиновской Л.И. (Красноярск), Первушиной Н.А. (Тюмень), Поповой З.В. (Санкт-Петербург), Прохоровой Л.Г. (Владивосток), Романихиной О.Ю. (Владивосток), Рысевой Т.В. (Оренбург), Скурихиной Н.М. (Красноярск), Страховой К.В. (Тверь), Строгаловой В.Н. (Санкт-Петербург), Федотовой Г.В. (Санкт-Петербург), Черненко Т.И. (Ростов-на-Дону), Ширяеву И.В. (Владивосток); Штегман О.А. (Красноярск), Шумляевой Н.М. (Тверь), Щукиной Г.И. (Красноярск); Сопия Р.В., Варламовой Л.М., Эринчек В.П.; сотрудникам кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ: доц. Упницкому А.А., асс. Строк А.Б. и асс. Цеденовой Е.А.

Литература

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50.

2. Белоусов Ю.Б., Шляхто Е.В., Леонова М.В. и др. Результаты национального фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией – ПИФАГОР II. Качественная клин. практика 2004; 1: 1–26.
3. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364: 1684–9.
4. Рекомендации Европейского общества кардиологов. Экспертный комитет по разработке практических рекомендаций и проведению методических конференций с целью повышения качества лечения. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Сердечн. недостат. 2001; 6.
5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. <http://www.OSSN.ru>.
6. Croom KF, Wellington K. Modified-release nifedipine: a review of the

- use of modified-release formulations in the treatment of hypertension and angina pectoris. Drugs 2006; 66: 497–528.
7. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease – the international verapamil-trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2805–16.
8. Руководство Европейского общества по артериальной гипертензии по контролю артериального давления в домашних условиях: итоговый отчет конференции 2-го Международного консенсуса по контролю артериального давления в домашних условиях. Артериальная гипертензия 2009; 1: 4–30.
9. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Беленков Ю.Н. Российский опыт лечения артериальной гипертензии у женщин и мужчин. Проблемы женского здоровья 2006; 1: 17–22.

Все ли сартаны одинаковы? Фокус на кандесартан

И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова, Л.Г.Амбатьелло
ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Резюме

Несмотря на наличие разных свойств у представителей класса блокаторов рецепторов ангиотензина 1-го типа, которые могут влиять на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), клинические исследования, сравнивающие их эффективность в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий, не проводились. Целью этого исследования была проверка гипотезы о том, что кандесартан и лозартан по-разному влияют на риск ССО у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), и при этом эффективность снижения риска не зависит от величины снижения артериального давления. В 72 клинических центрах Швеции отобраны истории болезни пациентов, которым назначались кандесартан или лозартан с 1999 по 2007 г. Из 14 100 пациентов с АГ 6771 принимал лозартан и 7329 кандесартан. Пациенты были занесены в Шведский национальный регистр госпитализаций и летальных исходов. В группах лозартана и кандесартана не зафиксировано различий в снижении артериального давления за время наблюдения. В группе кандесартана по сравнению с лозартаном был ниже риск сердечно-сосудистых событий ($p=0,006$), сердечной недостаточности ($p=0,0004$), аритмий ($p=0,03$) и заболеваний периферических артерий ($p=0,01$). Отсутствие различий в степени снижения артериального давления позволяет предположить, что различия в снижении риска ССО обусловлена другими механизмами, связанными с различиями в фармакологических свойствах препаратов.

Ключевые слова: эпидемиология, артериальное давление, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания.

Whether all sartan are identical? Focus on candesartan

IE.Chazova, LG.Ratova, LG.Ambatiello
FSI Russian cardiology scientific and production complex, Moscow

Resume

Although angiotensin receptor blockers have different receptor binding properties no comparative studies with cardiovascular disease (CVD) end points have been performed within this class of drugs. The aim of this study was to test the hypothesis that there are blood pressure independent CVD-risk differences between losartan and candesartan treatment in patients with hypertension without known CVD. Seventy-two primary care centres in Sweden were screened for patients who had been prescribed losartan or candesartan between the years 1999 and 2007. Among the 14 100 patients were diagnosed with hypertension and prescribed losartan ($n=6771$) or candesartan ($n=7329$). Patients were linked to Swedish national hospitalizations and death cause register. There was no difference in blood pressure reduction when comparing the losartan and candesartan groups during follow-up. Compared with the losartan group, the candesartan group had a lower adjusted hazard ratio for total CVD ($p=0,006$), heart failure ($p=0,0004$), cardiac arrhythmias ($p=0,03$), and peripheral artery disease ($p=0,01$). No difference in blood pressure reduction was observed suggesting that other mechanisms related to different pharmacological properties of the drugs may explain the divergent clinical outcomes.

Keywords: epidemiology, blood pressure, arterial hypertension, cardiovascular diseases.

Сведения об авторах:

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

Людмила Геннадиевна Ратова – канд. мед. наук, сотр. отдела системных гипертензий ИКК им. А.Л. Мясникова.

Амбатьелло Лаги Гурамовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела системных гипертензий РК НПК Минздравсоцразвития

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – важный фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а снижение артериального давления (АД) помогает эффективно предотвратить инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт (МИ) [1]. Есть несколько исследований, доказавших отличия в эффективности снижения риска ССО на фоне терапии разными антигипертензивными препаратами при одинаковом снижении АД [2–4]. В частности, у антагонистов кальция снижение риска ИМ и МИ напрямую зависит от выраженности антигипертензивного эффекта, в то время как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина 1-го типа (БРА) уменьшают риск ССО независимо от снижения АД. Это связано с тем, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и гиперпродукция ангиотензина II (АТII) приводят к повышению АД, поражению органов-мишеней, прогрессированию атеросклероза и т.д. Лечение ИАПФ эффективно снижает синтез АТII, однако при лечении этими антигипертензивными препаратами часто наблюдаются побочные явления и

ускользание антигипертензивного эффекта терапии. БРА обладают одинаковой эффективностью с ИАПФ, но из-за более селективного действия практически не вызывают побочных эффектов [5, 6]. Лозартан был первым БРА, который при этом доказал способность снижать риск МИ и новых случаев сахарного диабета (СД) по сравнению с ателололом. Для позднее синтезированного кандесартана также показано снижение риска развития сердечной недостаточности, МИ и новых случаев СД [7–9].

Практически все представители класса БРА в больших рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировали способность эффективно снижать риск ССО, но сравнительных исследований между сартанами не проводилось. Однако в условиях реальной клинической практики всегда есть вопрос: какой именно препарат назначить пациенту? Ответить на него помогают исследования, проведенные в условиях реальной клинической практики. В Швеции было проведено ретроспективное исследование, в котором сравнивали эффективность и переносимость лечения лозартаном и кандесартаном у пациентов с АГ в условиях реальной клинической прак-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Лозартан (n=6771)	Кандесартан (n=7329)	p
Возраст, лет	61,7±12	62,4±12	0,001
Женщины, n (%)	3723 (55,0)	4109 (56,1)	0,2
Индекс массы тела, кг/м ²	30,2±5,3	30,2±5,4	0,8
Систолическое АД, мм рт. ст.	159±20	160±19	0,01
Диастолическое АД, мм рт. ст.	89±10	90±10	<0,0001
Общий холестерин, ммоль/л	5,7±1,0	5,7±1,1	0,2
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,34±0,81	3,39±0,81	0,06
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,32	1,37±0,31	0,5
Триглицериды, ммоль/л	1,64±0,81	1,62±0,78	0,3
Глюкоза, ммоль/л	6,3±2,4	6,2±2,3	0,002
HbA _{1c} , %	5,9±1,4	5,8±1,4	0,03
Диабет, n (%)	1215 (17,9)	1112 (15,2)	<0,0001
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	84±21	84±19	0,7
Калий, ммоль/л	4,0±0,4	4,0±0,4	0,7
Тиазидные диуретики, n (%)	848 (12,5)	1087 (14,8)	0,0001
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	968 (14,3)	1104 (15,1)	0,2
β-Блокаторы, n (%)	1605 (23,7)	1883 (25,7)	0,007
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	628 (9,3)	559 (7,6)	0,0005
Статины, n (%)	727 (10,7)	688 (9,4)	0,008
Антиагреганты, n (%)	421 (6,2)	395 (5,4)	0,04
БРА, n (%)	101 (1,5)	120 (1,6)	0,5
ИАПФ, n (%)	1361 (20,1)	1459 (19,9)	0,8

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Таблица 2. Риск развития ССО при лечении кандесартаном и лозартаном

Показатель	Лозартан (n=6771)		Кандесартан (n=7329)		p
	абс.	%	абс.	%	
Первичная комбинированная конечная точка	676	10,0	575	7,8	<0,0001
ХСН	164	2,4	101	1,4	<0,0001
Нарушения ритма сердца	210	3,1	163	2,2	0,003
Заболевания периферических артерий	68	1,0	40	0,5	0,003
ИБС	202	3,0	172	2,3	0,03
ИМ	138	2,0	123	1,7	0,2
МИ	157	2,3	146	2,0	0,3
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	26	0,4	21	0,3	0,4
Процедуры коронарной реваскуляризации	18	0,3	14	0,2	0,4
Сердечно-сосудистая смертность	75	1,1	66	0,9	0,3
Общая смертность	155	2,3	156	2,1	0,7
Новые случаи СД	318	4,7	309	4,2	0,3

тики в течение длительного времени (Real Life – действительность или реальная жизнь).

Целью исследования Real Life была проверка гипотезы о том, что лозартан и кандесартан неодинаково влияют на частоту развития ССО и смерти от них из-за различий в фармакологических свойствах [10].

Методы

В 72 клинических центрах Швеции было организовано большое ретроспективное обсервационное исследование. Его проведение было возможно из-за наличия у всех жителей Швеции идентификационного номера, обязательных национальных регистров и использования электронных карт пациентов в поликлиническом звене здравоохранения.

В исследование включались пациенты старше 17 лет с АГ, которым был назначен кандесартан или лозартан в период с 01.01.99 по 31.12.07 г. Дата начала лечения определялась по первому упоминанию в первичной медицинской документации. Критериями исключения были предшествующие сердечно-сосудистые (ССЗ), онкологические заболевания, прием варфарина, препаратов дигиталиса, длительно действующих нитратов и ИАПФ или другого сартана, кроме лозартана и кандесартана, в 1-ю неделю после включения. У всех пациентов в амбулаторных картах были зафиксированы результаты измерения АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), лабораторных тестов, ультразвуковых и других инструментальных методов обследования. Все поликлинические центры, принявшие участие в исследовании, использовали одну и ту же программу ведения амбулаторных карт [11]. Этой программой пользуются около 20 тыс. врачей и медсестер (57%), рабо-

тающих в первичном звене здравоохранения Швеции. Репрезентативность выборки гарантировало включение в исследование государственных и частных поликлиник и амбулаторий из сельской (50%) и городской местности, которые были разными по количеству наблюдаемых пациентов. Было включено 72 центра: 39 государственных в 5 и 33 частных в 7 округах (из 21 округа в Швеции). Информация о пациентах была извлечена из баз данных с использованием одной системы программного обеспечения [12–15]. Эта программа автоматически выбрала все амбулаторные карты пациентов, которым назначался лозартан или кандесартан. Потом вручную были проверены 100 амбулаторных карт на соответствие критериям включения/исключения. Не было найдено ни одной ошибки. Информация о выписываемых препаратах, ССО и летальных исходах была получена из амбулаторных карт пациентов, Шведского национального регистра госпитальной выписки (обязателен с 1984 г.) и Шведского регистра причин летальных исходов. Первичная комбинированная конечная точка включала в себя ССО (хроническую сердечную недостаточность – ХСН, заболевания периферических артерий, ишемическую болезнь сердца – ИБС, ИМ, МИ, нестабильную стенокардию, любые процедуры реваскуляризации), сердечно-сосудистую смертность, процедуры коронарной реваскуляризации. СД был зарегистрирован отдельно.

Статистические методы

В анализ включали информацию из амбулаторных карт пациентов в период лечения кандесартаном или лозартаном. Период наблюдения заканчивался в тот день, когда пациент умер, начал принимать другой препарат, влияю-

ций на РААС, или прекращал прием кандесартана/лозартана. Использовался параметрический t-тест Стьюдента χ^2 . Кривые Каплана–Майера были сделаны с учетом возраста, пола, наличия СД и года назначения препаратов. Если один пациент имел несколько ССО, только первое из них учитывалось при расчете кривых Каплана–Майера. Максимальный период наблюдения составил 96 мес.

Результаты

Было оценено 14 100 (56,5%) амбулаторных карт пациентов с АГ из 24 943 больных, которым был назначен кандесартан/лозартан (рис. 1). Пациенты, принимавшие лозартан (31,4%), значительно чаще прекращали лечение по сравнению с лечившимися кандесартаном (27,5%; $p < 0,0001$). Также во время исследования пациенты, лечившиеся лозартаном, достоверно чаще переводились на прием другого препарата, влияющего на РААС, по сравнению с группой кандесартана (13,9% против 10,8%; $p < 0,0001$). Другими причинами прекращения лечения исследуемыми препаратами была смерть (2,3% против 2,1%; $p = 0,16$) или отмена препарата (15,2% против 14,6%; $p = 0,38$) в группах лозартана и кандесартана соответственно. Во всех центрах с 1999 по 2007 г. частота назначения лозартана уменьшалась, а кандесартана увеличивалась каждый год. Пациенты, которым назначался лозартан, были старше, имели более низкие показатели АД, чаще имели СД и, соответственно, более высокие значения гемоглобина HbA_{1c} . Им реже назначались тиазидные диуретики и β -блокаторы, но чаще статины и антиагреганты (табл. 1).

За 9 лет (в среднем 2 года) проанализировано 36 339 пациенто-лет. За это время в группе лозартана произошло достоверно больше сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой кандесартана (табл. 2, рис. 2). Лечение кандесартаном привело к уменьшению риска развития ХСН, аритмий, заболеваний периферических артерий и ИБС по сравнению с лозартаном (см. табл. 2). Частота развития и ИМ, и МИ была одинаковой в обеих группах (см. табл. 2). АД снижалось одинаково у пациентов обеих групп (рис. 3).

Кандесартан и лозартан назначали пациентам согласно инструкции по применению этих препаратов (рис. 4). Лечение в группе лозартана начиналось с 50 мг/сут, затем пациенты переводились на фиксированную комбинацию лозартана с гидрохлоротиазидом (ГХТ) в дозе 50/12,5 мг. В группе кандесартана титрование дозы препарата начинали с 4 либо 8 мг/сут (у пациентов с более высоким АД) и при необходимости к 6 мес лечения дозу кандесартана увеличивали до 16 мг/сут либо переводили на прием фиксированной комбинации с ГХТ в дозе 16/12,5 мг/сут. Таким образом, за первые 6 мес лечения дозу лозартана можно было увеличить в среднем на 6%, а кандесартана – на 13%. Пациентам, принимавшим лозартан, чаще требовалось назначение фиксированных комбинаций БРА с ГХТ как при старте лечения, так и при его продолжении. Так, в группе лозартана частота использования фиксированных комбинаций с ГХТ увеличилась с 24,7 до 60,5% (на 35,9%) по сравнению с 13,4 до 33,4% (на 20%) в группе кандесартана (см. рис. 4). Несмотря на то что пациентам обеих групп часто назначались липидснижающие препараты, тиазидные диуретики, β -блокаторы и антиагреганты, риск ССО в группе кандесартана был значительно ниже ($p = 0,003$). Даже с учетом поправки на возраст, пол, СД, другие лекарственные препараты, снижающие риск ССО, год назначения кандесартана или лозартана риск ИМ и МИ все равно был существенно ниже у пациентов, лечившихся кандесартаном ($p = 0,025$).

Обсуждение

В исследовании Real Life 14 100 пациенты с АГ без предшествующих ССО лечились лозартаном ($n = 6771$) или кандесартаном ($n = 7329$). Средняя длительность лечения составила 2 года (в общей сложности 36 339 пациенто-лет). Лечение обоими препаратами привело к существенному снижению АД. Различия в достигнутой величине АД

Атаканд®
кандесартана
цилексетил



Атаканд®
плюс

кандесартана цилексетил –
гидрохлортиазид

**ЗАЩИТА
от ДАВЛЕНИЯ!**

■ УВЕРЕННЫЙ КОНТРОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ БОЛЕЕ 24 ЧАСОВ^{1,2}

Литература:

1. Инструкция по применению препарата Атаканд;
2. Lacourciere Y. et. al. Am J Hypertens 1999; 12:1181-7;

Имеются противопоказания и побочные эффекты
Перед применением ознакомьтесь с полным текстом инструкции

119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1
тел.: (495) 799 56 99, факс: (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

АстраЗенека
www.astrazeneca.ru

ATA 126-02-10
Регистрационный номер препарата Атаканд № 014373/01 от 16.01.2004
Регистрационный номер препарата Атаканд плюс № ЛСР 001340/08 от 29.02.2008

между группами отсутствовали. Однако кандесартан более эффективно, чем лозартан, уменьшал риск развития первого ССО ($p=0,006$). Основным результатом исследования Real Life стало выявление различий в способности снижать риск развития ССО и смерти от них между кандесартаном и лозартаном при одинаковой антигипертензивной эффективности лечения. Однако одинаковое снижение АД в обеих группах потребовало более частого использования комбинированной терапии при лечении лозартаном.

Риск развития ХСН у пациентов с АГ тесно связан с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), ИМ и нарушений ритма сердца. Лозартан и кандесартан доказали свою способность положительно влиять на геометрию и массу миокарда левого желудочка [4,16]. Однако в этом исследовании риск ХСН при лечении кандесартаном был уменьшен на 36% по сравнению с лозартаном. Это может быть связано с большей эффективностью кандесартана (на 20%) в предотвращении ГМЛЖ по сравнению с лозартаном и меньшей частотой развития нарушений ритма сердца. Можно предположить, что более низкий риск ХСН, ГМЛЖ и нарушений ритма сердца у пациентов, принимавших кандесартан, связан со способностью препарата более прочно связываться с AT_1 -рецептором и, соответственно, большей продолжительностью действия [17, 18]. Кроме того, кандесартан положительно влияет на маркеры окислительного стресса и показатели свертываемости крови, что уменьшает скорость развития атеросклероза [19]. Скорее всего, именно эта особенность кандесартана позволила добиться снижения риска развития заболеваний периферических артерий на 39% по сравнению с лозартаном. Не было выявлено различий между кандесартаном и лозартаном в способности уменьшить риск развития МИ. Этот факт может быть объяснен с точки зрения равного снижения АД в обеих группах. Исследование LIFE показало, что лозартан достоверно лучше снижает риск МИ по сравнению с ателололом [4, 20].

Увеличение дозы кандесартана было большим, чем лозартана. Это положительный момент, так как предоставляет врачу возможность как более гибкого подбора необходимой дозировки препарата, так и назначения фиксированной комбинации с ГХТ. В группе лозартана пациенты сразу переводились на его фиксированную комбинацию с ГХТ без изменения дозы БРА. Именно отсутствие возможности титрования дозы и меньший антигипертензивный эффект привели к более частому применению фиксированной комбинации лозартана с ГХТ и замене лозартана на ИАПФ или другой БРА [17, 18, 21]. В исследовании LIFE указано, что назначение тиазидного диуретика вместе с лозартаном было связано с меньшей сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, независимо от достигнутой величины АД и наличия ГМЛЖ по данным электрокардиографического исследования [22]. Следовательно, большая частота использования тиазидных диуретиков при лечении лозартаном в исследовании Real Life должна быть потенциально уменьшить риск ССО именно в группе лозартана, однако этого не произошло. Частота назначения других антигипертензивных препаратов была сопоставимой в обеих группах за все время наблюдения и поэтому не могла повлиять на конечные результаты.

Заключение

Проведение таких клинических исследований помогает сравнить результаты лечения любым антигипертензивным препаратом в реальной клинической практике, что невозможно сделать в рандомизированных клинических исследованиях. Результаты исследований в реальной практике чрезвычайно важны для принятия решения о тактике лечения пациента. К сожалению, в России проведение таких исследований в настоящий момент не представляется возможным из-за отсутствия единых баз данных и ре-

гистров пациентов. Результаты этого исследования доказали, что лечение кандесартаном по сравнению с лозартаном достоверно сокращает риск развития ССО и смерти от них на 14,4% независимо от снижения АД у пациентов с АГ. Большее снижение риска ССО при лечении кандесартаном было связано с меньшим риском развития сердечной недостаточности (-36%) и нарушений ритма сердца (-20%) по сравнению с лозартаном. Этот факт свидетельствует о значительном влиянии фармакологических различий на способность препаратов одного класса снижать риск развития ССО и смерти от них.

Литература

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371 (9623): 1513–18.
2. 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 (7): 583–92.
3. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288 (23): 2981–97.
4. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359 (9311): 995–1003.
5. Gavras H. Update on the clinical pharmacology of candesartan cilexetil. *Am J Hypertens* 2000; 13: 25S–30S.
6. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358 (15): 1547–59.
7. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004; 110 (17): 2618–26.
8. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21 (5): 875–86.
9. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21 (8): 1563–74.
10. Kjeldsen SE, Stalhammar J, Hasvold P et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2010; 24 (4): 263–73.
11. Profdoc Software. 2008 (cited; Medical Office) Available from: http://www.profdoc.com/medical_office/software/.
12. Lidman B, Linder R. Working Model. 2007 (cited available from: http://www.pygarguse/3_en.html).
13. Lindgren P, Borgstrom F, Stalhammar J et al. Association between achieving treatment goals for lipid-lowering and cardiovascular events in real clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12 (6): 530–34.
14. Ringborg A, Martinell M, Stalhammar J et al. Resource use and costs of type 2 diabetes in Sweden – estimates from population-based register data. *Int J Clin Pract* 2008; 62 (5): 708–16.
15. Ringborg A, Lindgren P, Martinell M et al. Prevalence and incidence of Type 2 diabetes and its complications 1996–2003 – estimates from a Swedish population-based study. *Diabet Med* 2008; 25 (10): 1178–86.
16. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-added trial. *Lancet* 2003; 362 (9386): 767–71.
17. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan- AT_1 -receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302 (2): 237–43.
18. Lacourciere Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study: candesartan/losartan study investigators. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1181–87.
19. Kob KK, Han SH, Chung WJ et al. Comparison of effects of losartan, irbesartan, and candesartan on flow-mediated brachial artery dilation and on inflammatory and thrombotic markers in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2004; 93 (11): 1432–35, A1410.
20. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366(9496): 1545–53.
21. Andersson OK, Neldam S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. *Blood Press* 1998; 7 (1): 53–9.
22. Okin PM, Devereux RB, Hille DA et al. Concomitant hydrochlorothiazide therapy in hypertensive patients is associated with reduced cardiovascular morbidity and mortality independent of blood pressure and electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Circulation* 2008; 118 (18): 886.

Кардиопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II: фокус на лозартан

Т.Е.Морозова, Т.Б.Андрущишина

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии факультета послевузовского профессионального образования врачей Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Резюме

Важной концепцией антигипертензивной терапии является органопroteкция, которая предполагает защиту органов-мишеней от повреждений и восстановление уже имеющихся в них структурных и функциональных изменений. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) как следствие негативного воздействия на сердце повышенного АД является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Гипертрофическое ремоделирование приводит к нарушению функциональных свойств миокарда и коронарного кровообращения, к повышению риска желудочковых аритмий. Результаты метаанализа 80 двойных слепых клинических исследований показали, что наибольшая степень снижения индекса массы миокарда ЛЖ (на 13%) была отмечена у больных, получавших терапию блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БРА). БРА лозартан, помимо непосредственного снижения АД, обладает рядом важных дополнительных свойств. В частности, при его долгосрочном приеме уменьшается степень ГМЛЖ, снижается риск развития фибрилляции предсердий, уменьшается степень сосудистого ремоделирования и выраженность эндотелиальной дисфункции. Помимо того, он обладает и другими специфическими свойствами, такими как наличие урикозурического эффекта, позитивное влияние на эректильную дисфункцию, противовоспалительные и антиагрегантные свойства, ослабление окисления липопротеинов низкой плотности и улучшение когнитивных функций. Одним из генериков лозартана, зарекомендовавших себя эффективным антигипертензивным препаратом с хорошим профилем безопасности, является препарат Лориста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиопротекция, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, лозартан.

Cardioprotective properties of angiotensin II receptor blockers: focus on losartan

T.E. Morozova, T.B. Andruschishina

Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty for Postgraduate Education of Physicians, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Summary

The important concept of antihypertensive therapy is organ protection that is to keep target organs from damages and to resolve their existing structural and functional changes. Left ventricular (LV) hypertrophy (LVH) resulting from the negative impact of elevated blood pressure (BP) on the heart is an independent cardiovascular risk factor. Hypertrophic remodeling leads to impairment of myocardial functional properties and coronary circulation and to a higher risk of ventricular arrhythmias. Meta-analysis of 80 double-blind clinical studies showed that the highest reduction in LV myocardial mass index (by 13%) was observed in patients treated with angiotensin receptor blockers (ARB). In addition to its direct BP reduction, the ARB losartan has a number of additional beneficial properties. Specifically, its long-term use reduces the degree of LVH, the risk of atrial fibrillation, and the degree of vascular remodeling and endothelial dysfunction. Furthermore, the drug has also other specific properties, such as a uricosuric effect, a positive action on erectile dysfunction, anti-inflammatory and antiaggregatory properties, reduction of low-density lipoprotein oxidation, and improvement of cognitive functions. Lorista is one of the losartan generics that have proven to be an effective antihypertensive agent with a good safety profile.

Keywords: arterial hypertension, cardioprotection, angiotensin II receptor blockers, losartan

Сведения об авторах:

Морозова Татьяна Евгеньевна – зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Андрущишина Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

В современных рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) основная цель лечения определена как достижение максимального снижения долгосрочного риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Достичь этой цели можно как за счет снижения повышенного артериального давления (АД), так и путем коррекции факторов, влияющих на прогноз. У всех пациентов с АГ следует снижать АД по меньшей мере до уровня 140/90 мм рт. ст. и ниже при хорошей переносимости [1, 2].

В настоящее время важной концепцией антигипертензивной терапии является органопroteкция, которая предполагает, с одной стороны, защиту органов-мишеней от повреждений, с другой – восстановление уже имеющихся в них структурных и функциональных изменений.

Если говорить о сердце как органе-мишени, то последствиями негативного воздействия на него повышенного АД являются гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), развитие фиброза, разные варианты ремоделирования, апоптоз, что в итоге повышает риск развития ССО.

На ранних стадиях артериальной гипертензии развитие гипертрофии миокарда является результатом структурной адаптации ЛЖ к повышенной нагрузке давлением. По результатам Фрамингемского исследования эхокардиографические признаки ГМЛЖ отмечены у 5–49% жен-

щин и у 8–33% мужчин в возрасте от 30 до 70 лет. Степень ГМЛЖ определяют такие факторы, как наследственные и конституциональные факторы (пол, возраст), так и факторы питания (избыточная масса тела, чувствительность к соли), а также состояние симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3–6]. Результаты многочисленных клинических исследований показали, что ГМЛЖ является независимым фактором риска развития ССО, таких как стенокардия напряжения, аритмия, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность.

ГМЛЖ приводит к нарушению функциональных свойств миокарда, причем в первую очередь нарушается его диастолическое наполнение, а затем и систолическая функция. При ГМЛЖ нарушается коронарное кровообращение, что проявляется снижением коронарного резерва и недостаточной перфузией субэндокардиальных слоев миокарда. При наличии ГМЛЖ частота желудочковых аритмий также повышается.

Риск развития коронарной недостаточности, желудочковых нарушений ритма сердца при увеличении массы миокарда ЛЖ на 50% возрастает по меньшей мере в 2 раза [4, 7, 8].

Отмечено, что в группе с выраженной ГМЛЖ риск сердечной недостаточности увеличивается в 5 раз. У 30–40% больных с признаками сердечной недостаточности отмечается нормальное состояние систолической функ-

ции, так как на ранних стадиях гипертрофического ремоделирования возникают прежде всего нарушения диастолического наполнения ЛЖ и признаки диастолической дисфункции. Таким образом, у больных АГ диастолическая дисфункция является самостоятельным фактором развития сердечной недостаточности.

Говоря о кардиопротективных свойствах лекарственных средств (ЛС), мы в первую очередь оцениваем их влияние на ГМЛЖ.

Ретроспективный анализ клинических исследований показал, что антигипертензивная терапия, уменьшающая ГМЛЖ, позволяет добиться снижения риска ССО [9, 10].

К чему приведет снижение массы миокарда ЛЖ в результате приема антигипертензивных ЛС? В настоящее время доказано, что регресс ГМЛЖ сопровождается улучшением систолической функции, уменьшением миокардиального фиброза и улучшением диастолической функции ЛЖ, увеличением коронарного резерва, нормализацией локальной нервной системы (НС) и уменьшением аритмий, что в конечном счете может снизить риск ССО и улучшить прогноз (рис. 1). Поэтому, говоря о «кардиопротективности» применительно к антигипертензивным ЛС, мы предполагаем не только способность ЛС уменьшать ГМЛЖ, но и их способность влиять на жесткие конечные точки, такие как сердечно-сосудистая смертность и другие показатели сердечно-сосудистого риска.

Поскольку пусковым фактором развития ГМЛЖ является повышенное АД, следует предположить, что любой антигипертензивный препарат способен вызывать регресс ГМЛЖ.

В настоящее время вопрос о влиянии различных антигипертензивных ЛС на процессы гипертрофического ремоделирования миокарда ЛЖ остается в центре внимания. В 1990-е годы был опубликован ряд обзоров клинических исследований, сравнивавших эффективность разных групп антигипертензивных препаратов на степень регресса ГМЛЖ. Авторы четырех наиболее крупных метаанализов, в которых проводилось сравнение разных групп препаратов по способности вызывать регресс ГМЛЖ, пришли к согласованному заключению: наиболее эффективно уменьшают ГМЛЖ препараты, снижающие активность РААС на 11,8–15% от исходного уровня [11–14].

В работе Klingbeil и соавт. (метаанализ 80 двойных слепых клинических исследований) также показано, что наибольшая степень снижения индекса массы миокарда ЛЖ на 13% отмечена у больных, получавших терапию блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БРА), на 11% – антагонистами кальция (АК) пролонгированного действия, на 10% – ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), на 8% – диуретиками, на 6% – бета-адреноблокаторами (БАБ; рис. 2). Таким образом, лидирующие позиции в этом списке также занимают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы – БРА, что свидетельствует о высокой роли активации ангиотензиновых рецепторов 1-го типа в развитии ГМЛЖ [15].

Блокаторы рецепторов ангиотензина

БРА – новая группа антигипертензивных препаратов, которая была внедрена в клиническую практику в конце прошлого столетия. Первым представителем БРА был саралазина ацетат – неселективный препарат, не получивший широкого клинического применения из-за короткого периода действия в организме и необходимости внутривенного введения. В 1988 г. был синтезирован лозартан (активный метаболит – EXP3174) – первый представитель данного класса, эффективный при приеме внутрь [16]. К настоящему времени практически все имеющиеся сартаны зарегистрированы в нашей стране (табл. 1).

Общая характеристика БРА

В настоящее время наиболее изучены функции 3 типов рецепторов ангиотензина II (АТII), каждый из кото-

Рис. 1. К чему приведет уменьшение ГМЛЖ?

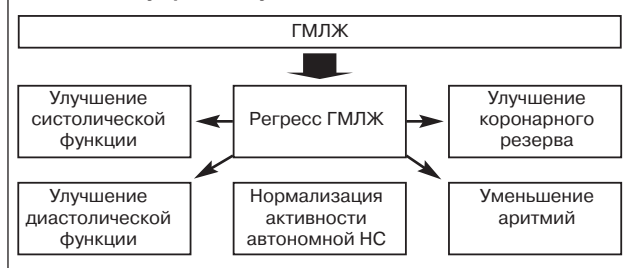
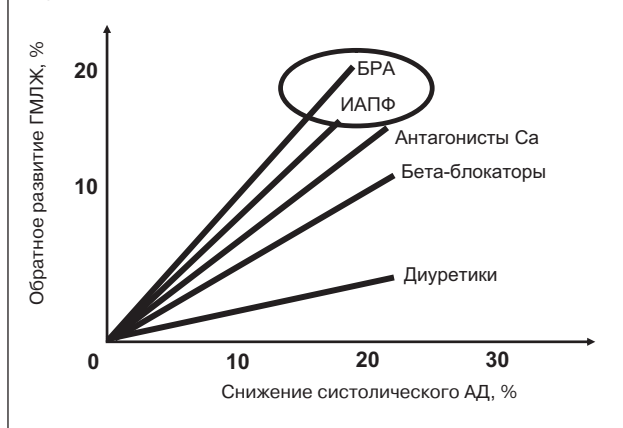


Рис. 2. Влияние различных лекарственных препаратов на ГМЛЖ.



рых регулирует в клетках разнонаправленные процессы. АТ₁-рецепторы расположены в сосудах, сердце, почках и коре надпочечников. Через воздействие на АТ₁-рецепторы реализуются негативные эффекты АПГ, такие как вазоконстрикция, пролиферация клеток, увеличение выработки альдостерона и катехоламинов, задержка натрия и воды, увеличение синтеза эндотелина 1. БРА образуют с АТ₁-рецепторами прочную связь с последующей медленной диссоциацией, что предупреждает развитие или ослабляет эффекты АПГ, угнетает активность РААС. Стимуляция АТ₂-рецепторов ведет, наоборот, к вазодилатации, антипролиферации клеток, увеличению выработки оксида азота и натрийурезу. С воздействием на АТ₄-рецепторы связывают ингибирование активатора плазминогена 1.

Валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан являются активными ЛС: кандесартан становится активным лишь после ряда метаболических превращений в печени. У лозартана есть активный метаболит EXP3174, который обладает более сильным и продолжительным действием [17–18]. БРА способны проникать через гематоэнцефалический барьер и блокировать пресинаптические АТ₁-рецепторы в симпатической нервной системе, которые регулируют высвобождение норадреналина в синаптическую щель. Церебропротективное действие БРА, по-видимому, связано с косвенным усилением стимуляции АТ₂-рецепторов АПГ, уровень которого в условиях блокады АТ₁-рецепторов повышается. В экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что сартаны (в большей степени лозартан) обладают важным свойством снижать реабсорбцию уратов в проксимальных канальцах почек. Известно, что гиперурикемия – частый симптом, встречающийся у 25% больных АГ. Причем вторичная гиперурикемия и обострение подагры могут появляться на фоне приема диуретиков. Кроме того, у 30% больных подагрой отмечается АГ. J. Puig и соавт. в двойном слепом исследовании у больных АГ отметили достоверное увеличение экскреции мочевой кислоты на фоне приема в течение 4 нед лозартана по сравнению с эпросартаном [19] и ирбесартаном [20].

Таблица 1. Торговые названия блокаторов рецепторов АП II, зарегистрированные в РФ (www.drugreg.ru, апрель 2010 г.)

МНН	Торговые названия	Производитель	Дозировка таблеток, мг
Лозартан	Козаар®	«Мерк Шарп и Доум», Великобритания	50, 100
Лозартан + гипотиазид	Гизаар		50+12,5
Лозартан + гипотиазид	Гизаар форте		100+12,5
Лозартан	Лориста	«КРКА»	12,5, 25, 50, 100
Лозартан + гипотиазид	Лориста Н		50+12,5
Лозартан + гипотиазид	Лориста НД		100+25
Лозартан	Лозап	«Зентива а.с.», Чешская Республика	12,5, 50
Лозартан + гипотиазид	Лозап плюс	«Зентива а.с.», Чешская Республика	50+12,5
Лозартан	Презартан	«ИПКА»	25, 50
Лозартан	Вазотенз	«Актавис»	50, 100
Валсартан	Диован®	«Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцария	40, 80, 160, 320
Валсартан + гипотиазид	Ко-Диован®		80+12,5 160+12,5 160+25
Амлодипин + валсартан	Эксфорж		5 (10)+80 (160)
Валсартан	Вальсакор	«КРКА»	40, 80, 160
Кандесартан	Атаканд®	«АстраЗенека АБ», Швеция	8, 16, 32
Кандесартан + гипотиазид	Атаканд Плюс®	«АстраЗенека АБ», Швеция	16+12,5
Эпросартан	Теветен®	«Солвей Фармасыютикалз ГмбХ», Германия	400, 600
Эпросартан	Навитен		600
Эпросартан + гипотиазид	Теветен Плюс		600+12,5
Ирбесартан	Апровель®	«Санофи Винтроп», Франция	150, 300 150+12,5 300+12,5
Ирбесартан + гипотиазид	Коапровель		40, 80
Телмисартан	Микардис®	«Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ», Германия	40+12,5 80+12,5
Телмисартан + гипотиазид	Микардис Плюс		

Антигипертензивная эффективность БРА

Первоначально БРА были разработаны как препараты для лечения больных с АГ. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что БРА обладают сравнимо одинаковой антигипертензивной эффективностью, которая в среднем составляет 56–70% при монотерапии и увеличивается до 80–85% при их комбинации с другими антигипертензивными препаратами, чаще с диуретиками (гидрохлоротиазид, индапамид). Тиазидные диуретики не только усиливают, но и удлиняют антигипертензивное действие БРА. Также потенцируют антигипертензивный эффект БРА АК. К настоящему времени в арсенале врача есть препараты с фиксированной комбинацией данных эффективных сочетаний: БРА + диуретик, например Лориста Н (50 мг лозартана + 12,5 мг гидрохлоротиазида) и Лориста НД (100 мг лозартана + 25 мг гидрохлоротиазида) и АРА II + АК. Как показали результаты длительных клинических исследований у больных с АГ, по антигипертензивной эффективности БРА не уступают другим антигипертензивным препаратам, таким как тиазидные диуретики, БАБ, АК, ИАПФ.

Все БРА при приеме 1 раз в сутки равномерно снижают АД на протяжении 24 ч, что подтверждается результатами суточного мониторинга АД.

Органопротективные свойства БРА

В последние годы стали широко доступны результаты крупных многоцентровых клинических исследований, посвященных изучению разных аспектов кардио-, нефро- и ангиопротекции антигипертензивных ЛС. В частности, доказаны дополнительные преимущества БРА у больных с АГ, заключающиеся в уменьшении ГМЛЖ, улучшении диастолической функции, уменьшении желудочковых аритмий, снижении микроальбуминурии.

При длительном применении БРА вызывают обратное развитие ГМЛЖ у больных с АГ, увеличивают почечный кровоток, не оказывая существенного влияния на скорость клубочковой фильтрации. Они уменьшают экскрецию альбуминов с мочой у больных АГ при диабетической нефропатии, не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы и липидный состав крови. В экспериментальных исследованиях показано, что они могут повышать чувствительность периферических тканей к действию инсулина.

К настоящему времени накоплена достаточно большая доказательная база относительно БРА, включающая де-

сятки крупномасштабных исследований по изучению их преимуществ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, в частности ИАПФ. Их эффекты изучены в долгосрочных исследованиях у больных с разными сердечно-сосудистыми заболеваниями, что позволило расширить и уточнить показания для применения БРА. Так, доказана эффективность БРА в отношении снижения сердечно-сосудистого риска и улучшения прогноза жизни у больных АГ с разными сопутствующими состояниями: ELITE (пожилые больные с хронической сердечной недостаточностью – ХСН) [21], RENAAL (больные АГ в сочетании с сахарным диабетом – СД) [22], VALUE (АГ на фоне высокого сердечно-сосудистого риска) [23], CHARM [24] и VALIANT (ХСН) [25] и др.

Из БРА в последние годы широкое распространение в клинической практике получил лозартан. Его эффективность доказана у больных АГ с разными факторами риска и субклиническим поражением органов-мишеней, такими как пожилой возраст, ГМЛЖ, ХСН, постинфарктный кардиосклероз, диабетическая и недиабетическая нефропатия [21, 22, 26–31].

Одним из наиболее крупных и известных многоцентровых рандомизированных исследований прошлого столетия, направленных на многостороннее изучение эффективности антигипертензивных средств, следует признать LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study) – контролируемое двойное слепое исследование в параллельных группах у пациентов с АГ и ГМЛЖ по амплитудным критериям электрокардиограммы (ЭКГ), принимающих лозартан в сравнении с атенололом. Его особенностями стали не только большое количество пациентов (9133 человека), но и параметров, анализируемых у больных: несколько конечных точек, электрокардиографические и эхокардиографические критерии и др. [26, 27]. Больные были разделены на группы лечения лозартаном или атенололом. В случае недостаточного контроля АД к терапии добавляли гидрохлоротиазид. Длительность лечения в среднем составила 4,8 года. Между группами не было различий по исходным показателям АД и степени его снижения на фоне активного лечения. В группе лозартана отмечено более выраженное снижение количественных признаков ГМЛЖ, чем в группе атенолола. Риск развития ССО был на 13% меньше в группе лозартана (23,8 событий на 1000 больных в год), чем в группе атенолола (27,9 событий на 1000 больных в год). Смертность от ССО в группе лозартана была достоверно ниже.

Таблица 2. Результаты клинических исследований эффективности и безопасности лозартана

Название исследования, источник	Характеристика больных	Количество	Длительность наблюдений	Результат
ELITE Evaluation of losartan in the elderly [21]	Пожилые (старше 60 лет) больные с ХСН (ФВ менее 40%)	722	48 нед	Снижение смертности и частоты госпитализаций по поводу ухудшения ХСН
LIFE Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension [26, 27]	АГ + наличие ГМЛЖ по данным ЭКГ	9193	4,8 года	Снижение частоты развития ССО на 13% инсульта на 25% Достоверная регрессия ГМЛЖ Снижение частоты пароксизмов мерцательной аритмии
LOA Losartan versus amlodipine [28]	АГ мягкая и умеренная в сравнении с амлодипином	898	12 нед	Сравнимая эффективность с амлодипином, но лучше переносимость
OPTIMAAL Optimal therapy in myocardial infarction with the angiotensin II antagonist losartan [29]	ОИМ+ ХСН	5477	2,7 года	Сравнимая эффективность по снижению частоты ухудшения ХСН с каптоприлом, но лучше переносимость
RENAAL Reduction of endpoints in NIDDM with angiotensin II antagonist losartan [22]	АГ с СД типа 2, осложненным нефропатией (креатинин 1,3–3,0 мг/дл)	1513	3,4 года	Снижение риска развития ХПН, микроальбуминурии, ХСН
COOPERATE Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease [30]	Нефропатия недиабетического генеза	263	18 нед	Комбинированная терапия лозартаном и лизиноприлом снижает риск развития ХПН, микроальбуминурию
ELHE Evaluation of the losartan in hemodialysis [32]	АГ, осложненная ХПН, требующая проведения гемодиализа	406	6 мес	Безопасность применения у больных, находящихся на гемодиализе

Примечание. ФВ – фракция выброса, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ОИМ – острый инфаркт миокарда.

В этом и ряде других исследований убедительно показано, что лозартан, помимо непосредственного снижения АД, обладает рядом важных дополнительных свойств. В частности, при его долгосрочном приеме уменьшается степень ГМЛЖ, сокращаются размеры левого предсердия, снижается риск развития фибрилляции предсердий, уменьшается степень сосудистого ремоделирования и выраженность эндотелиальной дисфункции. Помимо того, молекула лозартана обладает и другими специфическими свойствами, которые играют важную роль для пациента с АГ: это наличие урикозурического эффекта, позитивное влияние на эректильную дисфункцию, противовоспалительные и антиагрегантные свойства, ослабление окисления липопротеинов низкой плотности и улучшение когнитивных функций.

В последние годы отмечается расширение фармацевтического рынка сартанов прежде всего за счет появления генериков, подтвердивших свою антигипертензивную эффективность и безопасность в клинических исследованиях. Опубликованы результаты международного (Словения и Чехия) многоцентрового открытого контролируемого 14-недельного исследования в непараллельных группах с использованием препаратов Лориста, Лориста Н и Лориста HD, в которое были включены 327 больных (135 мужчин и 192 женщины) с мягкой и умеренной АГ [32].

Все препараты статистически значимо ($p < 0,001$) снижали систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД в среднем на 26 (16%) и 14,2 (14,4%) мм рт. ст. соответственно. В целом к концу исследования у 88,8% пациентов уровень АД составил 140/90 мм рт. ст. и ниже («очень хороший» эффект); у 6,2% отмечено снижение САД не менее чем на 10 мм рт. ст., а ДАД – не менее чем на 5 мм рт. ст. («хороший» эффект); у 2,8% пациентов отмечено либо снижение САД на 10 мм рт. ст. и более, либо снижение ДАД на 5 мм рт. ст. и более («удовлетворительный» эффект); у 2,2% пациентов САД снизилось менее чем на 10 мм рт. ст., а ДАД – менее чем на 5 мм рт. ст. («неудовлетворительный» эффект).

Проведена оценка показателей качества жизни: к концу исследования 76,1% пациентов отметили улучшение са-

мочувствия по сравнению с предшествующей антигипертензивной терапией.

Таким образом, лозартан (Лориста) зарекомендовал себя как эффективный антигипертензивный препарат с хорошим профилем безопасности (частота побочных эффектов составила менее 1%). Преимуществом Лористы перед другими сартанами является также большой спектр дозировок: препарат выпускается в дозировках по 12,5, 25, 50 и 100 мг лозартана и в виде двух фиксированных форм – Лориста Н (50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида) и Лориста HD (100 мг лозартана и 25 мг гидрохлоротиазида). Также у Лористы есть дозировка 100 мг, которая обеспечивает более оптимальный контроль АД и более выраженную органопротекцию, чем 50 мг лозартана (в исследовании LIFE 50% пациентов получали именно эту дозировку).

Заключение

Таким образом, в настоящее время при выборе рациональной фармакотерапии артериальной гипертензии врач должен ставить своей целью не только в необходимой степени снизить АД, но и учитывать органопротективные свойства ЛС и их способность снижать сердечно-сосудистый риск и предотвращать ССО.

Результаты завершившихся в последние годы крупномасштабных клинических исследований показали, что БРА отвечают современным требованиям к антигипертензивным средствам и являются эффективными и безопасными для лечения больных АГ с разными факторами риска и субклиническим поражением органов-мишеней (ГМЛЖ, метаболический синдром, СД, нарушения функции почек).

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). М., 2008.
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J 2007; 28: 1462–536.
3. Kannel WB. Left Ventricular Hypertrophy and Mortality – results from the Framingham Study. Cardiology 1992; 81: 291–8.
4. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990; 322: 1561–6.

5. Schillaci G, Verdecchia P et al. Continuous Relation Between Left Ventricular Mass and Cardiovascular Risk in Essential Hypertension Hypertension. 2000; 35: 580–6.
6. Vasan RS, Larson MG, Levy D et al. Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: the Framingham Heart Study: formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation. Circulation 1997; 96: 1863–73.
7. Потемкина Н.Г., Джанашия П.Х. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертензией. Артер. гипертен. 2005; 11 (4).
8. Hennersdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. J Hypertens 2001; 19: 167–77.
9. Devereux RB et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA 2004; 292: 2350–6.
10. Verdecchia P et al. Change in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: meta-analysis. Am J Hypertens 2003; 16: 895–9.
11. Dablof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. JAMA 1996; 275: 1507–13.
12. Jennings G, Wong J. Regression of Left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analysis. J Hypertens Suppl 1998; 16: S29–S34.
13. Schmieder RE, Schlaich MP et al. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association. European Renal Association 1998; 13 (3): 564–9.
14. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. JAMA 1996; 275: 1507–13.
15. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 2003; 115: 41–6.
16. Haralambos P, Gavras, Salernob CM. The angiotensin II Type 1 receptor blocker losartan in clinical practice: a review. Clin Ther 1996; 18 (6): 1058–67.
17. Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. J Hum Hypertens 2000; 14 (Suppl. 1): S73–86.
18. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. Am J Hypertens 2000; 13 (1 Pt 2): 18S–24S.
19. Puig JG et al. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. J Hypertension 1999; 17: 1033–9.
20. Wurzner C et al. Comparative effects of losartan and ibresartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. J Hypertension 2001; 19: 1855–60.
21. Pitt B 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: 747–52.
22. Bremner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. The losartan renal protection study – rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). N Engl J Med 2001; 345: 861–9.
23. Julius S, Kjeldsen SE et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE. Lancet 2004; 363: 2022–31.
24. McMurray JJV, Sterglen O et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362: 767–71.
25. Pfeffer MA, McMurray JJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893–906.
26. Dablof B, Devereux R et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
27. Devereux RB, Dablof B. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. Curr Med Res Opin 2007; 23 (2): 443–57.
28. Dablof B, Lindholm LH et al. results of the losartan versus amlodipine (LOA) study on drug tolerability and psychological general well-being. J Hypertens 1997; 15: 1327–35.
29. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Lancet 2002; 360: 752–60.
30. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. Lancet. 2003; 361 (9352): 117–24.
31. Saracho R, Martin-Malo A et al. Evaluation of Losartan in Hemodialysis (ELHE) study. Kidney Int 1998; 54 (Suppl. 68): S125–9.
32. Rok Accetto, Breda Barbic-Zaggar. Skuteczność i bezpieczeństwo losartanu oraz skojarzenia losartanu z hydrochlorotiazidem u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Kardiologia po Dyplomie, 2008.

Оптимизация антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией высокого риска: новая российская программа СТРАТЕГИЯ А

(росСийская многоценТровая проГрамМа по оценке эффекТивности нолипрЕла А форте у пациентов с артериальной ГиПертонией высокого риска с недостаточным контролем артериального давления)

И.Е.Чазова, Т.В.Мартынюк

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Резюме

Фармакоэпидемиологическое многоцентровое открытое проспективное исследование СТРАТЕГИЯ А запланировано для изучения эффективности комбинации периндоприла А с индапамидом в дозе 5/1,25 мг/сут (Нолипрел А форте, «Сервье») в течение 12 нед в условиях обычной клинической практики, а также оценки через 12 мес динамики приверженности к проводимой антигипертензивной терапии (АГТ).

Цель исследования

Изучение возможности оптимизации лечения больных артериальной гипертензией высокого риска, не достигающих целевого уровня артериального давления (АД), на фоне проводимой АГТ путем присоединения новой формы комбинации периндоприла аргинина/индапамида (Нолипрел А форте). 460 поликлинических кардиологов и терапевтов из 56 городов России осуществляли отбор 3680 больных АГ высокого и очень риска, у которых, несмотря на постоянный прием АГП, АД остается $\geq 140/95$ мм рт. ст. (примерно 1/3 включенных в исследование больных имели нарушения углеводного обмена). К предшествующей АГТ всем включенным в исследование больным присоединен Нолипрел форте А (1 таблетка). Больным, ранее получавшим ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или диуретики с антигипертензивной целью, эти неэффективные препараты заменены на Нолипрел А форте со следующего дня терапии. В дальнейшем через 4 нед терапии при уровне АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. доза Нолипрела А форте увеличивалась до 2 таблеток в сутки. В результате проведения программы СТРАТЕГИЯ А будут получены новые данные, которые пополнят знания о возможностях оптимизации антигипертензивной терапии у пациентов с АГ высокого риска в условиях повседневной клинической практики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия высокого риска, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, периндоприла аргинин, индапамид.

Optimization of antihypertensive therapy in high-risk arterial hypertension patients: the new Russian STRATEGY A Program (Russian multicenter program to evaluate the efficacy of noliprel forte in high-risk arterial hypertension patients with inadequate blood pressure control)

I.E. Chazova, T.V. Martynyuk

Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Moscow

Summary

The STRATEGY A pharmacoepidemiological multicenter open-labeled prospective study was planned to evaluate the efficacy of a combination of perindopril A and indapamide in a daily dose of 5/1.25 mg (Noliprel A forte, Servier) for 12 weeks in a routine clinical practice setting and to estimate trends in adherence to the performed antihypertensive therapy (AHT) 12 months later.

Aim: to investigate whether treatment might be optimized in high-risk arterial hypertension (AH) patients not achieving goal blood pressure (BP) during AHT, by adding the new formulation perindopril arginine/indapamide combination (Noliprel A forte). Four hundred and sixty polyclinic cardiologists and therapists from 56 cities of Russia selected 3680 patients with high- and very high-risk AH (approximately a third of the enrolled patients will have carbohydrate metabolic disturbances). BP remains to be 140/95 mm Hg in the patients despite their continuous use of antihypertensive drugs. Noliprel A forte (a tablet) added to previous AHT in all patients to be included into the study. In patients who have received angiotensin-converting enzyme inhibitors or diuretics for antihypertensive purpose, these ineffective drugs replaced by Noliprel A forte on the following day of therapy. Later on, the dose of Noliprel A forte increased up to 2 tablets daily 4 weeks after therapy if BP is > 130/80 mm Hg. Implementation of the STRATEGY A program will provide new evidence that will enrich our knowledge about the possibilities of optimizing AHT in patients with high-risk AH in the routine clinical practice setting.

Keywords: high-risk arterial hypertension, angiotension-converting enzyme inhibitors, diuretics, perindopril arginine, indapamide.

Сведения об авторах:

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

Мартынюк Тамара Витальевна – зав. отд. системных гипертензий ИКК им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздрава России

В современных Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ; 3-я версия, 2008 г.), основанных на совместных рекомендациях Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (ЕОАГ/ЕОК, 2007 г.), подчеркивается, что главной целью лечения больных АГ остается максимальное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО), приводящих к фатальным исходам [1, 2]. Эта цель может быть реализована только при достижении установленных (целевых) уровней артериального давления (АД). Риск фатальных осложнений АГ близок к минимальному при снижении АД у всех больных с АГ менее 140/90 мм рт. ст., а у больных высокого и очень высокого риска – до более низких цифр (менее 130/80 мм рт. ст.).

К последней категории относятся больные АГ 3-й степени (систолическое АД – САД $\geq$ 180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД – ДАД $\geq$ 110 мм рт. ст.), с изолированной систолической АГ 2–3-й степени (при САД $>$ 160 мм рт. ст. и ДАД $<$ 70 мм рт. ст.), пациенты с сахарным диабетом (СД), метаболическим синдромом, наличием более 3 факторов риска, поражением органов-мишеней (гипертрофией миокарда левого желудочка – ГМЛЖ, по данным ЭКГ или эхокардиографии, ультразвуковыми признаками утолщения стенки артерий, увеличении жесткости стенки артерий, умеренным повышением сывороточного креатинина, уменьшением скорости клубочковой фильтрации или клиренса креатинина, наличием микроальбуминурии или протеинурии), сопутствующими сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями [1, 2].

У пациентов с АГ с высоким риском ССО обоснованным является выбор в пользу комбинации антигипертензивных препаратов (АГП). Позиции стартовой комбинированной терапии у больных АГ высокого и очень высокого риска четко прописаны в алгоритме для определения тактики лечения (рис. 1) [1].

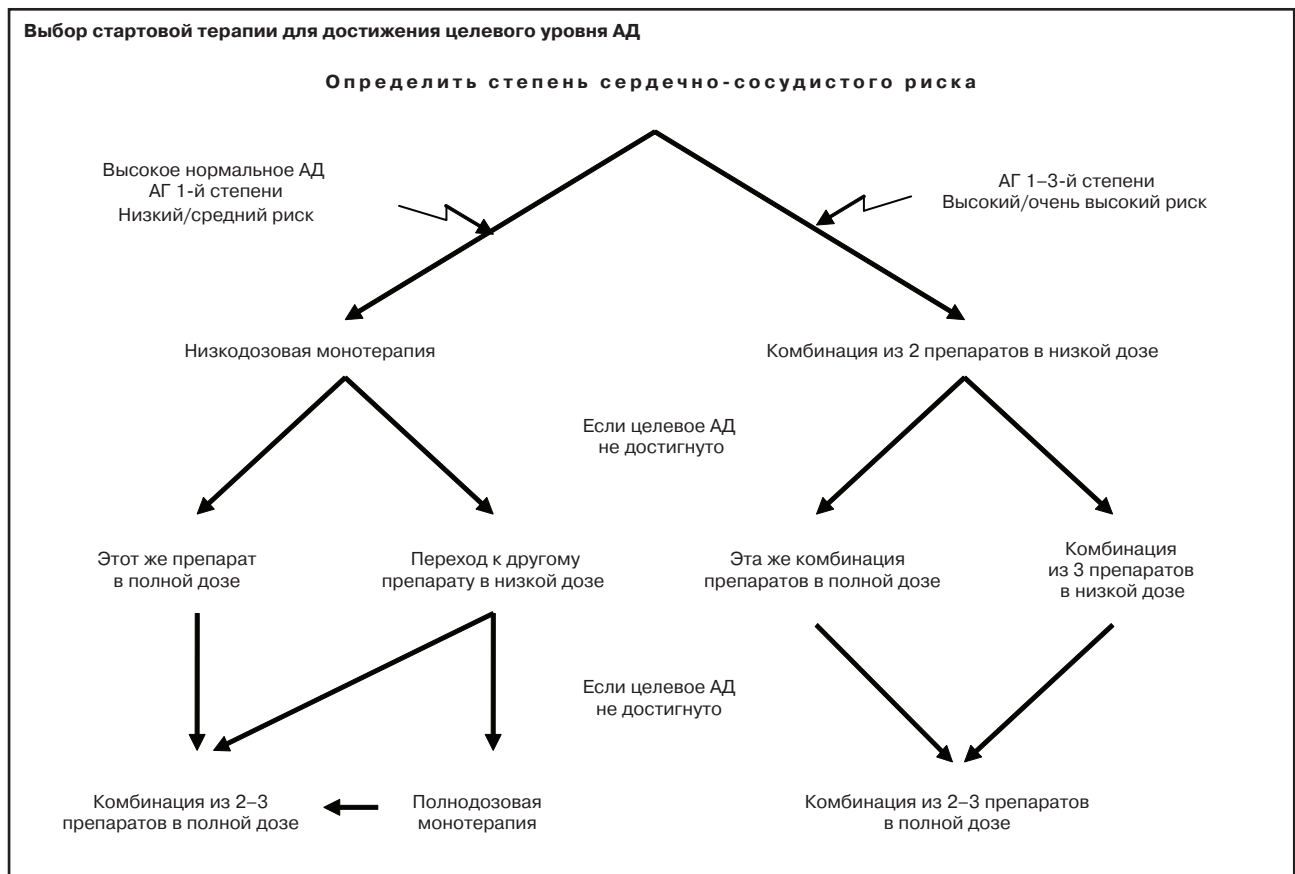
Комбинированная терапия имеет огромное значение в достижении целевого уровня АД у больных АГ. Назначение больным АГ комбинированной терапии, как известно, позволяет добиться наибольшего антигипертензивного эффекта при улучшении профиля переносимости, способствует лучшему выполнению больными врачебных рекомендаций (использование фиксированных комбинаций) и, что является наиболее важным, приводит к существенно снижению риска развития осложнений [1–3].

В нашей стране в последние годы роль комбинированной антигипертензивной терапии существенно увеличилась. Отчетливая тенденция к повышению частоты применения комбинаций АГП показана в национальном фармакоэпидемиологическом исследовании ПИФАГОР III (Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование АГ) [4].

Опрос врачей с помощью анкет, содержащих 8 вопросов об особенностях использования АГП, проводился в 38 городах России с мая по октябрь 2008 г. (n=961). Оказалось, что около 70% врачей предпочитают использовать комбинированную терапию в виде свободных (69%), фиксированных (43%) и низкодозовых комбинаций (29%) и только 28% предпочитают тактику монотерапии. Общеизвестно, что ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в комбинации с диуретиком является оптимальным выбором, при котором усиливаются преимущества и нивелируются недостатки (в частности, связанные с нарушением баланса ионов калия в организме) [1, 5]. Из всех комбинаций АГП 90% российских врачей предпочитают назначение ИАПФ с диуретиком, 52% рекомендуют β -блокатор в сочетании с диуретиком, 50% – не содержащие диуретики комбинации (антагонисты кальция с ИАПФ или β -блокаторами). Интересно, что при применении ИАПФ в качестве монотерапии периндоприл (17%) наряду с эналаприлом (21%) и лизиноприлом (19%) является наиболее часто назначаемым препаратом.

Антигипертензивный эффект ИАПФ реализуется через конкурентное ингибирование ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в результате связывания с его активным каталитическим фрагментом и блокирования образования биологически активного пептида ангиотензина II [5]. Стабильный гипотензивный эффект ИАПФ связан также с нарушением деградации брадикинина, ответственного за освобождение из эндотелиальных клеток двух других мощных дилататоров оксида азота и простагландинов. ИАПФ уменьшают симпатическую активность, предотвращают задержку соли и воды вследствие снижения уровня альдостерона. Хорошо доказаны органопротективные эффекты ИАПФ: антипротеинурическое действие, замедление/предотвращение развития терминальной почечной недостаточности, уменьшение ГМЛЖ, замедление/предупреждение развития систолической дисфункции левого желудочка, в том числе после инфаркта миокарда; улучшение эластических характеристик крупных артерий и преодоление сосудистого ремоделирования мелких и резистивных артерий (восстановление нормального соотношения – толщина сосудистой стенки/просвет сосуда). ИАПФ способны при длительном применении увеличивать продолжительность жизни больных АГ [5–7].

Тиазидные диуретики ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению экскреции с мочой ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез. Обладая мочегонным и вазодилатирующим действием, диуретики способствуют активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.



Гипотензивное действие тиазидоподобного диуретика индапамида проявляется в дозах, практически не вызывающих диуретического эффекта. Препарат не влияет на содержание липидов в плазме крови, показатели углеводного обмена, в том числе у больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД).

Комбинация ИАПФ/диуретик вследствие потенцирования антигипертензивного действия позволяет существенно увеличить количество пациентов, «отвечающих» на терапию, в том числе при нормо- и низкорениновой формах АГ. Сочетание ИАПФ и диуретика позволяет предотвратить возможную гипокалиемию, развивающуюся на фоне монотерапии диуретиком.

Ярким примером эффективности комбинации ИАПФ и диуретика у больных высокого риска стали результаты крупномасштабного рандомизированного исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – preterax and Damicron MR Controlled Evaluation), которое дало ответ на важнейший вопрос: можно ли повысить эффективность профилактических мероприятий у больных АГ и СД типа 2? В исследование были включены 11 140 больных с высоким риском ССО, причем участвовали больные СД типа 2, как с АГ, так и без нее [8]. Средний возраст пациентов составил 65,8 года.

Несмотря на проводимую терапию средний уровень АД на момент включения в исследование составил 145/81 мм рт. ст. В течение 6-недельного вводного периода на фоне фиксированной комбинации ИАПФ периндоприла и диуретика индапамида (Нолипрел, «Лаборатории Сервье») АД снизилось до 137/78 мм рт. ст. По сравнению с больными, получавшими плацебо, те пациенты, которые принимали Нолипрел, имели в среднем на 5,6 мм рт. ст. (систолическое) и 2,2 мм рт. ст. (диастолическое) ниже уровень АД на протяжении 4,5 года наблюдения.

Назначение фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у больных СД типа 2 позволило значительно снизить риск развития основных макро- и микрососудистых событий (первичная конечная точка) на 9% ($p=0,04$), риск смерти от сердечно-сосудистых причин

– на 18% ($p=0,03$), риск смерти от всех причин – на 14% ($p=0,03$); коронарных осложнений – на 14% ($p=0,02$) и почечных осложнений – на 21% ($p<0,0001$). Этот эффект не зависел от исходного уровня АД и используемой терапии (участники исследования получали всю современную профилактическую терапию). Терапия периндоприлом в сочетании с индапамидом характеризовалась хорошей переносимостью. Под воздействием Нолипрела форте впервые в крупных интервенционных исследованиях была достигнута средняя величина АД 134,7/74,8 мм рт. ст., т.е. наиболее приближенная к целевым показателям АД. Результаты исследования ADVANCE показали возможность достижения целевых показателей АД у больных СД типа 2 и назначения с этой целью комбинации АГП, включающих ИАПФ и метаболически нейтральный диуретик [3, 8].

В российском исследовании СТРАТЕГИЯ (Сравнительная Программа по оценке эффективности нолипрела у пациентов с артериальной Гипертензией с недостаточным контролем артериального давления) были изучены темпы снижения АД в разных клинических ситуациях при назначении низкодозовой комбинации периндоприл/индапамид (Нолипрел) [9]. По выбору врача 1726 пациентов с АГ с недостаточным контролем АД разделены на три группы:

- 1) стартовая терапия низкодозовой комбинацией периндоприл/индапамид при впервые выявленной АГ (37%);
- 2) оптимизация лечения у пациентов (35%), «не отвечающих» на терапию или имеющих побочные эффекты в результате замены предшествующей терапии на Нолипрел;
- 3) оптимизация лечения у больных (28%), не достигших целевого уровня АД, в результате присоединения Нолипрела к предшествующей терапии. Длительность наблюдения за пациентами с момента включения в условия обычной клинической практики составляла 4 месяца. При недостаточном эффекте через 1 мес лечения больным назначался Нолипрел форте.

Схема визитов в программе СТРАТЕГИЯ А

Визит	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Определение критериев включения/исключения	+			
Информированное согласие	+			
Измерение АД, ЧСС	+	+	+	
Оценка нежелательных явлений		+	+	
Заполнение опросника для оценки качества жизни	+		+	
Заполнение опросника для оценки осведомленности о своем заболевании	+		+	
Оценка приверженности лечению	+	+	+	+
Коррекция дозы Нолипрела А форте (при необходимости)		+		
Коррекция дозы других АГП (при необходимости)			+	

Рис. 2. Схема исследования СТРАТЕГИЯ-А.



Применение фиксированной комбинации АГП (Нолипрел/Нолипрел форте) позволило эффективно и безопасно снижать АД у всех пациентов с недостаточным контролем АД. Назначение Нолипрела позволяло существенно снизить АД до целевых значений не только при впервые выявленной АГ, но и при неэффективности ранее назначенной антигипертензивной терапии. При этом сходный антигипертензивный эффект наблюдался у больных АГ независимо от возраста, пола, индекса массы тела. Лечение Нолипрелом характеризовалось отличной переносимостью [9].

С октября 2009 г. в аптечной сети нашей страны появился Нолипрел А, в котором содержится аргининовая соль периндоприла в дозе 2,5 мг в комбинации с индапамидом 0,625 мг, а также Нолипрел А форте (5 и 1,25 мг соответственно). Использование новой соли периндоприла позволяет значительно увеличить стабильность препарата и срок его хранения. Вследствие большего молекулярного веса периндоприла аргинина (почти на 25%) по сравнению с периндоприлом тертбутиламина для достижения необходимой концентрации периндоприлата в плазме потребовалось изменение дозы (5 или 10 мг периндоприла аргинина соответственно вместо 4 или 8 мг периндоприла тертбутиламина). Нолипрел А содержится в новой упаковке – контейнере с адсорбером и дозатором, которая является более удобной и практичной, что может оказать положительное влияние на приверженность больных лечению. Фармакокинетические исследования показали полную биоэквивалентность новой соли периндоприла в сравнении с ранее используемой. Следовательно, все благоприятные эффекты, продемонстрированные ранее в ряде клинических исследований (СТРАТЕГИЯ, STRATHE, REASON, OPTIMAX, PICXEL, PREMIER, ADVANCE), применимы к новому препарату.

Исследование СТРАТЕГИЯ А (роСсийская программа по оценке эффективности Нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) спланировано как фармакоэпидемиологическое открытое проспективное исследование для изучения эффективности Нолипрела А форте в течение 12 нед в условиях обычной клинической практики, а также динамики приверженности к антигипертензивной терапии в течение 1 года лечения Нолипрелом А форте. Основной целью исследования является изучение возможности оптимизации лечения больных АГ высокого риска, не достигающих целевого уровня АД на фоне проводимой антигипертензивной те-

рапии, путем присоединения новой формы комбинации периндоприла аргинина и индапамида (Нолипрел А форте). Отбор больных АГ осуществили 460 поликлинических кардиологов и терапевтов из 56 городов России. В исследование были включены больные с АГ высокого и очень риска, у которых, несмотря на постоянный прием препаратов, значения АД остаются повышенными: САД > 140 мм рт. ст. и/или ДАД > 95 мм рт. ст., несмотря на проведение в течение не менее 4 нед стабильной антигипертензивной терапии β-адреноблокаторами, антагонистами кальция, ИАПФ (кроме Престариума А), диуретиками (кроме Арифона, Арифона ретард), препаратами центрального действия, блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) в виде монотерапии или свободных комбинаций. Длительность периода включения составила 1 мес. Больным, получавшим ИАПФ или диуретики с антигипертензивной целью, была проведена замена неэффективных препаратов на Нолипрел А форте со следующего дня терапии.

К предшествующей терапии всем включенным в исследование больным была присоединена комбинация периндоприла аргинин/индапамид (Нолипрел А форте 1 таблетка). В дальнейшем через 4 нед терапии при уровне САД > 130 мм рт. ст. и/или ДАД > 80 мм рт. ст. доза Нолипрела А форте была увеличена до 2 таблеток в сутки. Период активного наблюдения для каждого больного составил 12 нед. Через 12 мес после включения в исследование будет осуществлен финальный визит (по телефону) для контроля приверженности терапии.

Схема исследования СТРАТЕГИЯ А представлена на рис. 2 и в таблице.

Критериями включения явились возраст старше 18 лет, гипертоническая болезнь с недостаточным контролем АД, уровень САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 95 мм рт. ст., стабильная (не менее 4 нед) антигипертензивная терапия β-адреноблокаторами, антагонистами кальция, ИАПФ (кроме Престариума А), диуретиками (кроме Арифона и Арифона ретард), препаратами центрального действия, БРА в виде монотерапии, фиксированных или свободных комбинаций, высокий и очень высокий риск ССО (в том числе нарушения толерантности к глюкозе, гликемии натощак, СД типа 2 в стадии компенсации), согласие больного на участие в исследовании.

Критериями исключения являются возраст моложе 18 лет, беременность, период лактации, отсутствие адекватной контрацепции, вторичные формы АГ (реноваскулярная, феохромоцитомы, болезнь Иценко–Кушинга, тиреотоксикоз и др.), САД > 180 мм рт. ст. и/или ДАД > 110 мм рт. ст., тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (стенокардия III–IV функционального класса, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес), СД типа 1 или 2 в стадии декомпенсации, прием Престариума А или Арифона ретарда на момент включения, аллергические реакции, связанные с приемом ИАПФ, в частности периндоприла, гиперчувствительность к сульфонидам, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/ч), тяжелые нарушения функции печени (превышение уровня трансаминаз в 2 раза и более нормы), регулярное использование нестероидных противовоспалительных

препаратов, кортикостероидов (за исключением ингаляционных форм), транквилизаторов, онкологические заболевания в анамнезе, неспособность больного понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

Исследуемая популяция

В исследование планировалось включить 3680 больных, наблюдающихся врачами общей практики и кардиологами, которые получали в течение не менее 4 нед антигипертензивную терапию β -адреноблокаторами, антагонистами кальция, препаратами центрального действия, БРА в виде монотерапии или свободных комбинаций, но на момент включения САД превышает 140 мм рт. ст. и/или ДАД 95 мм рт. ст. При этом 1/3 больных, включенных в исследование (около 1500 больных), будут иметь нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, гликемию натощак, компенсированный СД типа 2).

Критериями оценки эффективности проводимой терапии будут динамика САД, ДАД к 12-й неделе, достижение уровня АД <140/90 мм рт. ст., нормализация АД в случае достижения САД <130 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст., число больных, у которых достигнуто целевое САД <130 мм рт. ст., ДАД <80 мм рт. ст., оптимальный контроль АД (при снижении САД более чем на 10 мм рт. ст., ДАД – более чем на 5 мм рт. ст. при отсутствии побочных эффектов), оценка качества жизни и осведомленности пациента об АГ, оценка нежелательных явлений.

Набор пациентов и наблюдение

Перед включением в исследование у всех пациентов собирается полный анамнез (история заболевания, факторы риска), отмечаются демографические особенности (возраст, пол), проводится физикальное обследование, ручное измерение АД методом Короткова. Во время визита включения обязательно указывается предшествующая антигипертензивная терапия, побочные эффекты на фоне проводимого лечения. Устанавливается соответствие пациента критериям включения/исключения, больные подписывают информированное согласие. Указывались, если проводились, результаты общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, электрокардиограммы (ЭКГ). Больные заполнили опросники на качество жизни и оценку осведомленности об АГ, целевом АД, факторах риска. Была указана рекомендуемая терапия (получаемая в течение последних 4 нед + Нолипрел А форте). Визит завершался выдачей больным обучающей литературы.

Второй визит проводился через 4 нед после включения в исследование. Были отмечены основные события (госпитализация, прекращение лечения, смерть) и побочные эффекты терапии. Методом Короткова было измерено АД. Пациентам, не достигшим целевого уровня АД, доза Нолипрела А форте была увеличена до 2 таблеток.

Через 12 нед наблюдения был проведен визит 3, во время которого проанализированы результаты лечения (ручное измерение АД, оценка основных событий – госпитализаций, прекращения лечения, смерти и побочных эффектов – переносимость терапии. При проведении лабораторных анализов (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ) эти данные были отмечены в карте. Больные заполнили опросники на качество жизни и осведомленность об АГ. В конце визита была указана рекомендуемая терапия.

В настоящее время завершается сбор материалов программы и проводится статистическая обработка результатов 3-месячного наблюдения.

Заключительный визит 4 (52-я неделя) будет осуществлен по телефону с целью оценки приверженности пациентов к лечению Нолипрелом А форте.

Достижение целевого уровня АД по-прежнему остается основой эффективного лечения больных АГ. В соответствии с национальными и международными рекомен-

Нолипрел® А

улучшенная формула для лечения АГ



Винсент Ван Гог «Влюблённая пара», Арль 1888г.



Известный комбинированный препарат Нолипрел становится ещё стабильнее¹ и гарантирует:

- ✱ **высокую антигипертензивную эффективность**
- ✱ **надёжную защиту сердца и почек**
- ✱ **продление жизни**

1 таблетка в день

РУ № ЛСР-010490/08 от 24.12.2008
РУ № ЛСР-010489/08 от 24.12.2008



Москва, 115054, Павелецкая пл., д.2, стр.3,
тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01

1 E.Telejko. Current Medical Research and Opinion 2007; 23: 953-960.

дациями по диагностике и лечению АГ для больных высокого риска оптимальным выбором является рациональная комбинированная терапия. В запланированном исследовании СТРАТЕГИЯ А в фокусе внимания будут те пациенты с АГ высокого риска, у которых, несмотря на проводимую, в том числе комбинированную, терапию, эта задача не была решена. Наиболее важным результатом программы будет получение новых данных, которые пополнят знания о возможностях оптимизации антигипертензивной терапии с помощью присоединения Нолипрела А форте у этой категории больных в условиях повседневной клинической практики.

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр). Кардиоваск. тер. и проф. 2008; 6 (Прил. 2).
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
3. Карпов Ю.А. Комбинированная антигипертензивная терапия у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваск. тер. и проф. 2009; 3: 103–9.
4. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека. 2009; 12: 98–103.
5. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on ACE-inhibitors in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454–70.
6. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomized trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
7. Bosch J, Yusuf S, Pogue J et al. HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomized trial. *Br Med J* 2002; 324: 699–701.
8. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 828–40.
9. Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е. и др. Эффективность и безопасность фиксированной низкодозовой комбинации периндоприл индапамид у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики (многоцентровое открытое проспективное исследование СТРАТЕГИЯ). Кардиоваск. тер. и проф. 2007; 8: 21–7.

Влияние препарата Логимакс на уровень артериального давления, гипертрофию миокарда левого желудочка, толщину комплекса интима–медиа сонных артерий и дисфункцию эндотелия у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией

О.Д.Остроумова¹, О.В.Жукова¹, В.В.Викентьев², А.Г.Сазонова², А.В.Средняков²

¹Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова,

²Московский государственный медико-стоматологический университет

Резюме

Цель исследования: изучение антигипертензивной эффективности и органопротективных свойств фиксированной комбинации Логимакс (фелодипин 5 мг/метопролол сулцинат 47,5 мг) у больных эссенциальной артериальной гипертензией 2–3-й степени. Исследован 41 пациент с АГ, средний возраст $60,0 \pm 1,47$, из них 55,6% мужчин. Логимакс назначали в дозе 1 таблетка 1 раз в сутки утром, через 4 нед при недостижении уровня артериального давления (АД) менее 140/90 мм рт. ст. дозу Логимакса удваивали – 2 таблетки 1 раз в сутки утром. Через 8 нед при недостижении указанного целевого АД пациентов исключали из исследования. Продолжительность наблюдения составила 24 нед (36 пациентов), 17 больных наблюдали в течение 48 нед. Выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение «офисного» систолического и диастолического АД (на 31,1 и 21,1 мм рт.ст. соответственно), процент достижения целевых значений «офисного» АД составил 94,7%. По данным суточного мониторирования АД Логимакс достоверно ($p < 0,001$) снижал систолическое и диастолическое АД и частоту сердечных сокращений – средние за сутки, день и ночь. Частота достижения целевых значений среднесуточного АД составила 50%. Обнаружено, что через 24 нед лечения Логимакс достоверно ($p < 0,05$) снижает толщину межжелудочковой перегородки на $7,3 \pm 2,77\%$. Установлено, что через 24 нед Логимакс достоверно ($p < 0,05$) увеличивает эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) на $51,7 \pm 5,15\%$, у 81,3% пациентов ЭЗВД достигла нормальных значений. Выявлено, что через 48 нед терапии Логимакс достоверно снижает толщину комплекса интима–медиа обеих сонных артерий (правой – на 7%, левой – на 6%).

Заключение. Логимакс обладает высокой антигипертензивной эффективностью и органопротективными свойствами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, суточное мониторирование артериального давления, гипертрофия миокарда левого желудочка, толщина комплекса интима–медиа сонных артерий, дисфункция эндотелия.

Effect of Logimax on blood pressure, left ventricular hypertrophy, carotid intima-media thickness, and endothelial dysfunction in patients with essential hypertension

O.D.Ostroumova¹, O.V.Zhukova¹, V.V.Vikentyev², A.G.Sazonova², A.V.Srednyakov²

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

²Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary. The objective of the investigation was to study the antihypertensive efficacy and organ-protective properties of a fixed combination of Logimax (felodipine 5 mg/metoprolol succinate 47.5 mg) in patients with grade II-III essential hypertension (EH). Forty-one patients with EH (mean age $60,0 \pm 1,47$ years; of them males were 55.6%) were examined. Logimax was given a dose of a tablet once daily in the morning; 4 weeks later, if a blood pressure (BP) of less than 140/90 mm Hg was not achieved, the dose of Logimax was doubled – 2 tablets once daily in the morning. After 8 weeks, if patients who did not achieve the above goal BP were excluded from the study. The duration of a follow-up was 24 weeks (36 patients); 17 patients were followed up for 48 weeks. There was a significant reduction in office systolic and diastolic BP by 31.1 and 21.1 mm Hg, respectively ($p < 0,05$); office BP goal achievement rates were 94.7%. 24-hour BP monitoring indicated that Logimax significantly ($p < 0,001$) lowered systolic and diastolic BP and heart rate – mean values during a day, daytime and night. The daily average BP goal achievement rates were 50%. Following 24-week therapy, Logimax was found to significantly reduce ventricular septal thickness by $7.3 \pm 2,77\%$ ($p < 0,05$). It was ascertained that after 24 weeks,

Logimax significantly increased endothelium-dependent vasodilation (EDVD) by 51.7 ± 5.15 ($p < 0.05$); 81.3% of the patients achieved normal values of EDVD. After 48 weeks of therapy, Logimax was found to significantly reduce intima-media thickness of both carotid arteries (that of the right and left carotid arteries by 7 and 6%, respectively). Conclusion. Logimax has a high antihypertensive efficacy and organ-protective properties.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive therapy, fixed combinations of antihypertensive drugs, 24-hour blood pressure monitoring, left ventricular hypertrophy, carotid intima-media thickness, endothelial dysfunction

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова (ostroumova.olga@mail.ru).

Жукова Ольга Вадимовна – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова, тел.: 8 903 775-35-15

Викентьев Вячеслав Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и проф. болезней МГМСУ

Сазонова Ангелина Геннадьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней МГМСУ

Средняков Алексей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней МГМСУ

Артериальная гипертензия (АГ) – заболевание, играющее основную роль в развитии таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная и почечная недостаточность [1]. Известно, что повышение артериального давления (АД) способствует развитию поражения органов-мишеней, в том числе гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), увеличению толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) сонных артерий, дисфункции эндотелия (ДЭ), что в свою очередь является независимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности [1].

Современная антигипертензивная терапия направлена не только на коррекцию АД, но и на обратное развитие изменений в органах-мишенях. По рекомендациям РМО-АГ, ВНОК (2008) [1] лечение АГ следует начинать с комбинированной терапии, прежде всего с фиксированных комбинаций. Однако органопротективный эффект фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов изучен мало.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение антигипертензивной эффективности, переносимости и органопротективных свойств фиксированной комбинации Логимакс (фелодипин 5 мг/метопролола сукцинат 47,5 мг) у больных с эссенциальной АГ 2–3-й степени.

Материалы и методы

Нами обследован 41 пациент от 44 до 80 лет с АГ 2–3-й степени с наличием ГМЛЖ и/или утолщения комплекса интима–медиа сонных артерий, и/или дисфункции эндотелия, не получавших антигипертензивную терапию как минимум 2 нед до включения в исследование.

После предварительного обследования пациентам был назначен Логимакс (фелодипин 5 мг/метопролола сукцинат 47,5 мг) по 1 таблетке 1 раз в сутки утром. Эффективность антигипертензивной терапии оценивали путем офисного измерения АД через 4 нед терапии. При недостижении целевых значений АД ($<140/90$ мм рт. ст.) дозу увеличивали до 2 таблеток 1 раз в сутки утром. Если еще через 4 нед АД не достигало целевых значений или же отмечалась непереносимость препарата, пациенты выбывали из исследования.

В течение 24 нед продолжали наблюдать 36 пациентов, достигших целевых значений офисного АД на 8-й неделе терапии (94,7% из обследованных больных), 75% из них получали одну, а 25% – 2 таблетки Логимакса 1 раз в сутки утром.

Всем пациентам в начале исследования проводили общеклиническое обследование, измерение офисного АД по Короткову, суточное мониторирование АД (СМАД), трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковое триплексное сканирование сонных артерий, исследование эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения. Через 24 нед терапии всем пациентам повторно выполняли клиническое обследование, СМАД, ЭхоКГ, исследование эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. Через 48 нед лечения 17 пациентам с исходно увеличенной ТКИМ сонных артерий проводили повторное триплексное сканирование сонных артерий.

При проведении СМАД дневные и ночные часы определяли по записи периодов сна и бодрствования в индивидуальных дневниках пациентов. Результаты расценивали как достоверные, если во время автоматической обработки было исключено не более 20% измерений [2]. Нормальным считали значение среднесуточного АД $<125/80$ мм рт. ст. [1]. При ЭхоКГ ГМЛЖ констатировали при индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) 125 г/м^2 и более у мужчин и 104 г/м^2 и более у женщин [1].

При проведении ультразвукового триплексного сканирования сонных артерий ТКИМ оценивали на правой и левой сонных артериях [3]. При наличии бляшки в зоне измерений анализ ТКИМ выполняли на участке, ближайшем к целевому сегменту и свободном от бляшки. Оценивали среднее значение по данным трех измерений ТКИМ с каждой стороны. В качестве нормы выбраны значения 0,9 мм и менее, утолщение комплекса интима–медиа ($>0,9$ мм – $<1,3$ мм), а критерием бляшки обозначена ТКИМ $>1,3$ мм [1].

В режиме двухмерного сканирования фиксировали изменения диаметра плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелийзависимая реакция) и в ответ на действие нитроглицерина (эндотелийнезависимая реакция) [4].

Результаты

По данным рутинного измерения, через 24 нед лечения Логимакс достоверно ($p < 0.05$) снижал систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), данные отражены в табл. 1.

Целевых значений офисного АД ($<140/90$ мм рт. ст.) на 8-й неделе терапии достигли 94,7% из обследованных больных. В течение 24 (48) нед мы наблюдали только пациентов, достигших целевых показателей при рутинном измерении АД. Однако при анализе достижения целевых цифр среднесуточного АД, по данным СМАД ($<125/80$ мм рт. ст.), установлено, что через 24 нед терапии целевые значения среднесуточного АД достигнуты у 50% пациентов. Таким образом, Логимакс достоверно ($p < 0.0001$) снижал САД и ДАД (табл. 2).

При исходном обследовании, по данным ЭхоКГ, ГМЛЖ была обнаружена у 14 пациентов. На фоне 24 нед лечения выявлено снижение ИММЛЖ с $130,9 \pm 6,50$ до $123,1 \pm 6,17 \text{ г/м}^2$. Толщина задней стенки изначально была в пределах нормальных значений и достоверно не изменилась за 24 нед лечения ($9,9 \pm 0,49$ и $9,7 \pm 0,60$ мм соответственно). Толщина межжелудочковой перегородки изначально была увеличена – $13,2 \pm 0,54$ мм, через 24 нед лечения Логимаксом она достоверно ($p < 0.05$) снизилась до $12,1 \pm 0,42$ мм, т.е. на $7,3 \pm 2,77\%$.

На фоне 24 нед терапии Логимаксом отмечено достоверное уменьшение числа пациентов с ГМЛЖ. В группе Логимакса из 14 пациентов с исходным наличием ГМЛЖ через 24 нед ИММЛЖ пришел к нормальным значениям у 42,9% пациентов. Причем только у 50% из этих пациентов, по данным СМАД, достигнуты целевые значения АД.

ИММЛЖ через 24 нед терапии уменьшился, хотя и не пришел к нормальным значениям, у 35,7% пациентов. У 60% из этих пациентов через 24 нед терапии Логимаксом, по данным СМАД, достигнуты целевые значения АД, у 40% – не достигнуты.

В обследованной группе из 36 больных ДЭ обнаружена у 16 (44,4%) пациентов. Через 24 нед терапии Логимаксом отмечено достоверное увеличение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) на 52% (табл. 3), а также достоверное снижение реактивной гиперемии на 7,6%. Показатель эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) достоверно не изменился.

Через 24 нед терапии Логимаксом ЭЗВД пришла в норму у 13 (81,3%) пациентов из 16. Из этих 13 пациентов, по данным среднесуточных показателей СМАД, достигли целевых значений АД 69,2% пациентов и не достигли 30,8%.

ЭЗВД улучшилась, но не пришла к нормальным значениям у оставшихся 18,8% больных. У всех этих пациентов целевые уровни АД не были достигнуты.

В обследованной группе исходно утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий отмечено у 17 (47,2%) из 36 больных. Через 48 нед у пациентов, находящихся на терапии Логимаксом, достоверно уменьшилась ТКМ обеих сонных артерий (рис. 1).

Из 17 пациентов с утолщением комплекса интима-медиа правой и левой сонных артерий через 48 нед терапии Логимаксом ТКМ правой сонной артерии пришла к нормальным значениям у 35,3% пациентов (рис. 1). ТКМ правой сонной артерии уменьшилась также у 35,3% пациентов.

ТКИМ правой сонной артерии не изменилась у 23,5% пациентов, а увеличилась у 1 (5,9%) пациента (женщина старше 60 лет с АГ 3-й степени), при этом целевые значения, по данным среднесуточных показателей СМАД, у этой пациентки не были достигнуты.

ТКИМ левой сонной артерии пришла к нормальным значениям у 11,8% пациентов (рис. 2). Целевые значения, по данным среднесуточных показателей СМАД, у этих пациентов не были достигнуты.

ТКИМ левой сонной артерии уменьшилась у 47,1% пациентов и не изменилась у 35,3% пациентов. ТКМ левой сонной артерии увеличилась у 1 (5,9%) пациента, при этом целевые значения, по данным среднесуточных показателей СМАД, у этого больного не были достигнуты.

Переносимость Логимакса. В изначальной группе, получавших Логимакс, у 3 (7,3%) из 41 пациента зафиксированы нежелательные явления (отек лодыжек и/или брадикардия), они выбыли из исследования.

Обсуждение

По нашим данным, на фоне антигипертензивной терапии Логимаксом отмечено достоверное улучшение показателей офисного измерения САД и ДАД. Н.В.Мезенцева и соавт. [5] провели исследование, целью которого являлось сравнительное изучение эффективности и безопасности применения препаратов Теночек и Логимакс у больных мягкой и умеренной АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). На фоне 12 нед терапии Логимаксом авторы отметили достоверное снижение офисного САД (-21,3 мм рт. ст.) и ДАД (-15,5 мм рт. ст.). Хотя мы обследовали пациентов с изначально более высокими цифрами АД, было обнаружено более выраженное снижение

как САД, так и ДАД (31 и 21 мм рт. ст. соответственно) на фоне терапии Логимаксом. Это можно объяснить тем, что в нашем исследовании принимали участие более пожилые пациенты (средний возраст 60,0±1,47 года), а в этой группе пациентов доказана более высокая эффективность терапии дигидропиридиновыми антагонистами Са-каналов, в том числе фелодипином, входящим в состав Логимакса [6, 7].

Положительное влияние Логимакса на показатели «офисного» АД упомянуто и в исследовании И.Е.Чазовой и соавт. [8] пациентов с мягкой АГ, средний возраст которых составлял 57,6±7,8 года. Больных, получавших в течение 8 нед метопролола сукцинат 100 мг и не достигших целевых значений АД, переводили на терапию Логимаксом. При анализе с 8-й по 20-ю неделю группы больных, получавших Логимакс, отмечено снижение САД на 8,95±5,4 мм рт. ст., ДАД на 2,0±5,1 мм рт. ст. (недостоверно). Однако необходимо отметить, что эти данные отражают дополнительный гипотензивный эффект к 20-й неделе после 8 нед активной терапии метопрололом сукцинатом.

По данным нашего исследования, в группе Логимакса целевые значения АД отмечены у 92,3% больных, из которых 1 таблетку препарата получали 27 (75%) человек и 2 таблетки – 9 (25%) человек. Наши данные несколько отличаются от данных Н.В.Мезенцевой и соавт. [5]: через 12 нед лечения целевой уровень в группе Логимакса отмечен у 80%. При этом прием 1 таблетки в сутки оказался достаточным для достижения целевого уровня АД у 80% пациентов, 2 таблеток – у 20%. Скорее всего, отличие связано с тем, что в данном исследовании пациенты были моложе – средний возраст 55,7±7,9 года, в нашем – 60,0±1,47 года. У пожилых пациентов доказана более высокая эффективность терапии дигидропиридиновыми антагонистами Са-каналов [6, 7], а в состав Логимакса входит дигидропиридиновый антагонист кальция II поколения фелодипин.

По данным И.Е.Чазовой и соавт. [9], у 20 пациентов с АГ 1–2-й степени и сахарным диабетом типа 2 через 8 нед терапии 1 таблеткой Логимакса уровня АД <140/90 мм рт. ст. достигли 85% пациентов. В нашем исследовании отмечена более высокая эффективность Логимакса. Скорее

Таблица 1. Динамика офисных значений АД и ЧСС через 24 нед антигипертензивной терапии Логимаксом (М±м)

Показатель	Логимакс n=36
САД исходное, мм рт. ст.	160,3±1,67
САД через 24 нед, мм рт. ст.	129,2±1,68*
ΔСАД, мм рт. ст.	-31,1±1,97*
ДАД исходное, мм рт. ст.	103,9±1,42
ДАД через 24 нед, мм рт. ст.	82,9±1,83*
ΔДАД, мм рт. ст.	-21,1±1,68*
ЧСС исходное, уд/мин	76,4±2,27
ЧСС через 24 нед, уд/мин	67,2±3,21*
ΔЧСС, уд/мин	-9,4±2,42*

*p<0,05 по сравнению с исходными данными.

Таблица 2. Снижение САД, ДАД и ЧСС, по данным СМАД, у больных АГ 2–3-й степени (n=36) на фоне 24 нед лечения Логимаксом (М±м)

Показатель	Среднесуточное	Среднедневное	Средненочное
САД, мм рт. ст.			
Исходно	147,2±0,92	148,1±1,95	144,2±2,57
Через 24 нед	129,7±1,64*	129,7±0,95*	127,1±1,24*
ΔСАД	-16,6±1,35*	-17,5±1,83*	-16,3±1,96*
ДАД, мм рт. ст.			
Исходно	89,2±0,93	91,5±1,43	84,7±1,68
Через 24 нед	77,4±1,06*	76,6±1,07*	70,9±0,81*
ΔДАД	-11,2±1,50*	-14,2±1,47*	-13,0±1,34*
ЧСС, уд/мин			
Исходно	72,2±1,08	74,6±0,72	65,1±1,1
Через 24 нед	65,9±1,08*	66,7±1,12*	58,9±1,19*
ΔЧСС	-6,0±0,97*	-7,4±1,12*	-5,8±1,24*

*p<0,0001 по сравнению с исходными данными.

Таблица 3. Динамика показателей функции эндотелия через 24 нед антигипертензивной терапии Логимаксом (n=16), М±м

ЭЗВД, %			ЭНВД, %			Реактивная гиперемия, %		
исходно	24 нед	Δ%	исходно	24 нед	Δ%	исходно	24 нед	Δ%
7,10,41	110,81*	51,75,15*	11,25,68	15,36,30	8,217,99	8316,70	7013,32*	-7,610,29*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

всего это связано с тем, что наши пациенты получали более высокую дозу препарата (1–2 таблетки). Кроме того, в описанном исследовании средний возраст больных составил $47,6 \pm 7,9$ года, в нашей программе – $60,0 \pm 1,47$ года, а у пожилых пациентов доказана более высокая эффективность терапии дигидропиридиновыми антагонистами Са-каналов, в том числе фелодипином, входящим в состав Логимакса.

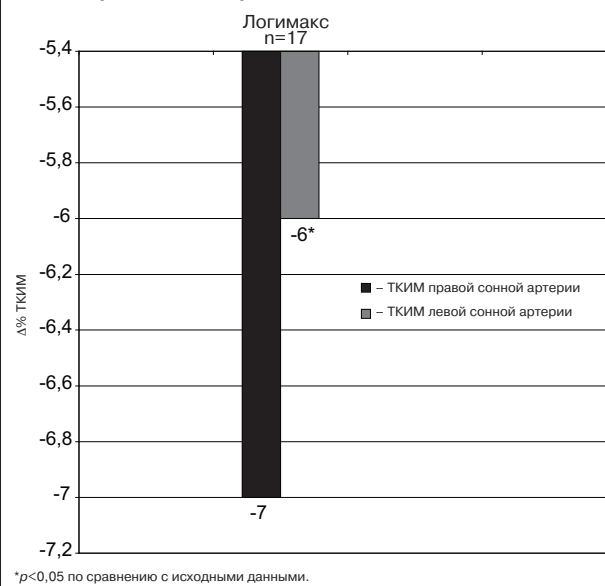
О.Andersson и соавт. [10] провели сравнительный анализ 8-недельной терапии фиксированной комбинацией фелодипин/метопролол 5/50 мг и эналаприлом 10 мг у 120 пациентов с АГ 1–2-й степени. Ими обнаружено, что на фоне терапии комбинацией фелодипин/метопролол 5/50 мг уровень целевого АД достигнут у 63% пациентов (у нас – у 92,3%, по данным офисного АД), 2 таблетки в сутки принимали 40% (у нас – 25%), скорее всего, разницу в результатах также можно связать с различным возрастом пациентов.

B.Waeber и соавт. [11] провели исследование, в котором сравнивали антигипертензивный эффект Логимакса, эналаприла и плацебо у пациентов с АГ 1–2-й степени на фоне 12 нед терапии. После 4 нед отмывочного периода 321 пациент получал Логимакс, 321 – эналаприл 10 мг, 34 – плацебо. При необходимости через 4 и 8 нед дозу удваивали. На фоне терапии Логимаксом достижение целевых цифр АД отмечено у 72% больных, из которых по 2 таблетки принимали 38% пациентов. По нашим данным, несмотря на то что мы обследовали пациентов с более тяжелой АГ, по данным «офисного» АД целевые цифры АД зафиксированы у 92,7%. Скорее всего, разницу в результатах можно связать с различным возрастом пациентов.

По нашим данным, у больных через 24 нед терапии Логимаксом достоверно снизились среднесуточные показатели: САД на 16,6 мм рт. ст., ДАД на 11,2 мм рт. ст., ЧСС на 6 уд/мин. F.Zannad [12] приводит данные, полученные в рандомизированном многоцентровом исследовании на параллельных группах, в котором сравнивали антигипертензивный эффект фиксированной комбинации фелодипин/метопролол 5/50 мг и монотерапии амлодипином 5 мг. После 4 нед отмывочного периода 245 пациентов с уровнем «офисного» ДАД 95–115 мм рт. ст. были рандомизированы в исследование. На протяжении 6 нед 212 пациентов с АГ 1–2-й степени получали антигипертензивную терапию (102 – фелодипин/метопролол и 110 – амлодипин). Исходно и через 6 нед терапии проводили СМАД. На фоне терапии фиксированной комбинацией фелодипин/метопролол, по данным СМАД, достоверно уменьшилось среднее САД за сутки (Δ –14,4 мм рт. ст.) и среднее ДАД за сутки (Δ –9,5 мм рт. ст.). Эти данные близки к нашим, однако следует учитывать, что мы обследовали пациентов с более тяжелой АГ и при необходимости удваивали дозу препарата.

У больных, получавших терапию Логимаксом также достоверно снизились среднесуточные показатели: САД – на 17,5 мм рт. ст., ДАД – на 14,2 мм рт. ст., ЧСС – на 7,4 уд/мин. И.Е. Чазовой и соавт. [9] проведено изучение эффективности и безопасности Логимакса у пациентов с мягкой и умеренной АГ (средний возраст $47,6 \pm 7,9$ года) и сопутствующим сахарным диабетом типа 2. Логимакс назначали по 1 таблетке в день в течение 8 нед. На фоне проводимого лечения отмечено достоверное снижение АД как в дневное, так и в ночное время, а также ЧСС. В дневные часы среднее САД снизилось на 13,7 мм рт. ст., ДАД – на 10,1 мм рт. ст. В нашем исследовании Логимакс показал большую антигипертензивную эффективность, несмотря на

Рис. 1. Динамика ТКИМ сонных артерий на фоне 48 нед антигипертензивной терапии Логимаксом.



* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

то что в программе принимали участие пациенты с более тяжелой АГ. Однако следует отметить, что в нашем исследовании назначали более высокую дозу препарата (1–2 таблетки), участвовали больше пациентов старшего возраста (средний возраст $60,01,47$ года). Как известно, в этой группе пациентов доказана более высокая эффективность терапии дигидропиридиновыми антагонистами Са-каналов [6, 7], а в состав Логимакса входит дигидропиридиновый антагонист кальция II поколения фелодипин.

У больных, получавших 24 нед терапию Логимаксом в дозе 1–2 таблетки 1 раз в сутки утром, мы выявили достоверное снижение среднесуточных показателей: САД – на 16,3 мм рт. ст., ДАД – на 13 мм рт. ст., ЧСС – на 5,8 уд/мин. По данным исследования И.Е. Чазовой и соавт. [9], ночью среднее САД достоверно снижалось на 8,1 мм рт. ст., среднее ДАД – на 9,7 мм рт. ст.

Согласно результатам нашего исследования, в группе Логимакса на фоне 24 нед терапии целевых цифр АД по СМАД достигли 50% пациентов. По данным Н.В. Мезенцевой и соавт. [5], через 12 нед лечения в группе Логимакса целевой уровень по СМАД достигнут в 80% случаев, в этом исследовании принимали участие пациенты с более мягкой АГ.

Таким образом, в нашем исследовании Логимакс продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность.

Влияние антигипертензивной терапии Логимаксом на ГМЛЖ. На фоне 24 нед терапии Логимаксом, по нашим данным, отмечено снижение ИММЛЖ с $130,9 \pm 6,5$ до $123,1 \pm 6,17$ г/м² (Δ –4,7 $\pm$ 4,53) и достоверное снижение толщины межжелудочковой перегородки с $13,2 \pm 0,54$ до $12,1 \pm 0,42$ мм (Δ –7,3 $\pm$ 2,77). Исследований, оценивающих влияние Логимакса на ММЛЖ, в доступной литературе не найдено. Полученные в нашем исследовании результаты скорее всего связаны с минимальным периодом наблюдения – 24 нед. Доказано, что 6 мес это минимальный срок, за который антигипертензивные медикаменты (за исключением прямых вазодилататоров – гидралазина и миноксидила), способны вызывать обратное развитие

Рис. 2. Динамика показателей ТКИМ правой сонной артерии на фоне 48 нед антигипертензивной терапии Логимаксом.

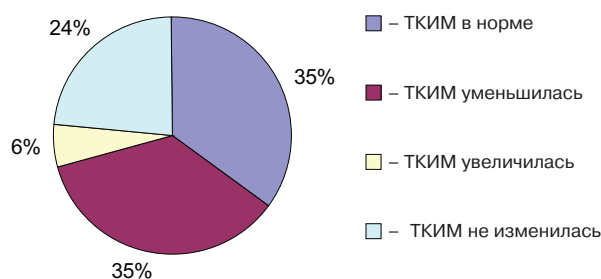
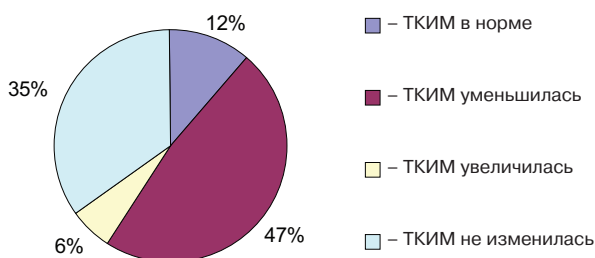


Рис. 3. Динамика показателей ТКИМ левой сонной артерии на фоне 48 нед антигипертензивной терапии Логимаксом.



ГМЛЖ при условии, что они применяются в достаточных дозах [13]. Кроме того, в группе Логимакс исходная величина ИММЛЖ была невелика – $130,9 \pm 6,5$ г/м², а темпы регресса ИММЛЖ зависят от его исходной величины [14].

Проанализировав состав препарата Логимакс, можно сделать предположение о его положительном влиянии на ИММЛЖ при более длительной терапии. В состав комбинированного препарата Логимакс входит β-адреноблокатор метопролола сукцинат и дигидропиридиновый антагонист кальция II поколения – фелодипин.

Хотя β-адреноблокаторы уступают ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента, антагонистам кальция и антагонистам рецепторов к ангиотензину II в эффективности влияния на ИММЛЖ [1, 13], в ряде исследований получены данные о регрессе ИММЛЖ на фоне терапии β-адреноблокаторами [15, 16], механизмы которого пока остаются неясными.

В то же время в ряде исследований получены данные о положительном влиянии антагонистов кальция на ИММЛЖ [13, 16], в том числе и дигидропиридинового антагониста кальция II поколения фелодипина. Установлено, что лишь длительное применение антагонистов кальция оказывает ингибирующее влияние на симпатическую систему за счет влияния на кальцийзависимые процессы освобождения и деградации катехоламинов, а также ослабления чувствительности β-адренергических рецепторов миокарда к стимулирующим воздействиям [16]. Кроме того, оказывая ингибирующее действие на кальцийзависимые процессы тубулогломерулярной обратной связи, антагонисты кальция могут опосредованно уменьшать секрецию ренина, в то же время снижая чувствительность клеток гломерулярной зоны надпочечников к ангиотензину II, они нарушают продукцию альдостерона [16].

Таким образом, учитывая данные доступной литературы, можно заключить, что регресс ГМЛЖ на фоне терапии Логимаксом реализуется, главным образом, за счет антагониста кальция фелодипина, входящего в его состав.

Влияние антигипертензивной терапии Логимаксом на ТКИМ сонных артерий. По нашим данным, у пациентов, находящихся на терапии Логимаксом, через 48 нед лечения ТКИМ сонных артерий достоверно уменьшилась. Выявленные эффекты можно связать с эффектами

ми и β-адреноблокатора метопролола сукцината и дигидропиридинового антагониста кальция II поколения фелодипина.

Еще в начале эпохи применения β-блокаторов на моделях животных была продемонстрирована их способность замедлять рост атеромы [17]. Антиатеросклеротический эффект β-блокаторов может быть объяснен несколькими факторами. Одним из главных, по-видимому, служит угнетение активности симпатической нервной системы. Атерогенный эффект симпатической активации является результатом сложного взаимодействия гемодинамических факторов и биохимических процессов [18]. Антиатерогенные эффекты β-блокаторов частично могут быть объяснены β-блокадой на уровне центральных отделов симпатической нервной системы, которая приводит к снижению выброса из окончаний периферических симпатических нервов. Изменения на биохимическом уровне (снижение атерогенной активности), вероятно, связаны с увеличением продукции простагланцинов, угнетением активности тромбоцитов [18], снижением аффинности липопротеинов низкой плотности к протеогликанам сосудистой стенки [17, 18] и, следовательно, уменьшением повреждающего воздействия на эндотелий. Дальнейшие исследования, по-видимому, прояснят эти и другие патофизиологические механизмы антиатеросклеротических эффектов β-блокаторов.

Влияние метопролола сукцината на торможение атеросклеротических изменений в сонных артериях изучено в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. В исследовании BCAPS на фоне применения метопролола сукцината в низкой дозе через 18 и 36 мес отмечено достоверно более медленное увеличение ТКИМ сонных артерий по сравнению с плацебо [19]. В исследовании ELVA изучали гипотезу о дополнительном антиатеросклеротическом эффекте метопролола сукцината у пациентов с гиперхолестеринемией, получавших терапию статинами [20]. Через 3 года в группе метопролола сохранялась меньшая по сравнению с исходными данными ТКИМ, тогда как в контрольной группе она увеличилась, что свидетельствует о прогрессировании атеросклеротического процесса в сонных артериях.

Антиатеросклеротический эффект антагонистов Са-каналов подтвержден в ряде крупных многоцентровых исследований [21–23]. В экспериментальных исследованиях доказано, что антагонисты кальция уменьшают площадь атеросклеротического поражения [24] и, кроме того, обладают целым рядом протекторных эффектов, реализуемых посредством различных механизмов, не обязательно связанных с блокадой входа ионов кальция. Эндотелиальная протекция может быть достигнута вследствие различных механизмов, включающих подавление синтеза эндотелина [25], снижение его вазоконстрикторного эффекта и улучшение эндотелийзависимого расслабления [26], антиоксидантным эффектом [27] и снижением внутрисосудистого давления. Все это ведет к поддержанию целостности эндотелия сосудистой стенки. Антагонисты кальция предупреждают аномальный вазоконстрикторный эффект коронарных артерий во время физической нагрузки у больных АГ, что также создает предпосылки для сохранения целостности эндотелия [28]. В эксперименте показан антиоксидантный эффект антагонистов кальция [27]. Они снижают активность перекисного окисления липопротеинов низкой плотности, что установлено на основании изучения скорости образования малондальдегида в ответ на продукцию свободных радикалов [27], однако пока не ясно, приводят ли антагонисты кальция к аналогичному эффекту при длительном пероральном приеме и какое клиническое значение имеют их антиоксидантные свойства. Существенное значение в реализации ангиопротекторного эффекта антагонистов кальция имеет их антиагрегантная активность [29].

Сочетание антиагрегантной активности, антиоксидантных и ангиопротекторных свойств должно приво-

доть к подавлению формирования атеросклеротических бляшек. Этому же способствует ингибция тромбоцитарного фактора роста [26], уменьшение пролиферации интимы, роста и миграции гладкомышечных клеток, формирование эфиров холестерина, однако эти способности проявляются лишь при использовании антагонистов кальция в высоких концентрациях, не применяемых в клинической практике [30].

Таким образом, можно предположить, что положительное влияние Логимакса на ТКМ реализуется через оба препарата, входящих в его состав.

Влияние антигипертензивной терапии Логимаксом на ЭВД. По нашим данным, в группе Логимакса на фоне 24 нед терапии ЭЗВД увеличилась в 1,5 раза (на 51,7%). Через 24 нед терапии Логимаксом ЭЗВД пришла в норму у 81,3% пациентов, улучшилась, но не пришла к нормальным значениям у 18,8% больных.

М.А.Степанченко [31] проведено исследование влияния Логимакса на ДЭ у больных АГ 1–2-й степени, ассоциированной с истинной полицитемией в возрасте 44–62 лет. Величину ЭЗВД определяли в пробе с реактивной гиперемией. На фоне терапии Логимаксом величина ЭЗВД в группе пациентов с истинной полицитемией ПА степени улучшилась на 79%. Провести параллели между этими двумя исследованиями сложно, так как в них принимали участие пациенты с разной степенью АГ и разными основными заболеваниями. Других данных по влиянию Логимакса на ДЭ в доступной литературе не найдено.

Положительное влияние Логимакса на ДЭ можно связать с действием его отдельных компонентов – метопролола сукцината и фелодипина.

Считается, что такой широко применяемый при АГ класс препаратов, как β -блокаторы, является нейтральным по отношению к ДЭ [32]. Данные о положительном влиянии β -блокаторов на ЭЗВД получены только в отношении некоторых β -блокаторов [33, 34]. Механизмы влияния β -блокаторов на ДЭ требуют дальнейшего изучения.

Были получены экспериментальные и клинические данные о том, что антагонисты кальция дигидропиридинового ряда длительного действия улучшают ЭЗВД за счет увеличения NO [32, 35, 36]. Считается, что основными механизмами увеличения NO на фоне применения антагонистов кальция являются их антиоксидантное действие, увеличение активности супероксиддисмутазы, уменьшение разрушения NO [32]. FRuschitzka и соавт. [37] сообщают о том, что антагонисты кальция препятствуют действию ангиотензина II и эндотелина I на уровне гладкомышечных клеток.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии у Логимакса кардио- и вазопроотективных свойств.

Выводы

1. У больных АГ 2–3-й степени Логимакс в дозе 1–2 таблетки 1 раз в сутки утром достоверно снижает «офисное» САД и ДАД с достижением целевых значений «офисного» АД у 94,7% пациентов.
2. По данным СМАД, Логимакс достоверно снижает САД, ДАД и ЧСС (средние показатели за сутки, день и ночь). Частота достижения целевых значений среднесуточного АД составила 50%.
3. Через 24 нед лечения Логимакс достоверно снижает толщину межжелудочковой перегородки у больных АГ 2–3-й степени.
4. Через 48 нед терапии Логимакс достоверно снижает ТКМ обеих сонных артерий.
5. Через 24 нед лечения Логимакс достоверно улучшает функцию эндотелия. У 81,3% пациентов ЭЗВД достигла нормальных значений.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации 2008 г. (3-й пересмотр). Кардиоваскул. тер. и профил. 2008; (Прил. 2): 7 (6).

2. Кобалава ЖД, Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Под ред. проф. В.С. Мусеева. М., 1997; 32.
3. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–7.
4. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология*. 1997; 7: 41–5.
5. Мезенцева Н.В., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Оценка эффективности и безопасности нового комбинированного антигипертензивного препарата Теночек у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Рус. мед. журн.* 2004; 19–20: 24–9.
6. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised 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 (9227): 366–72.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
8. Чазова И.Е., Литвин А.Ю., Галицын П.В., Ратова Л.Г. Эффективность и безопасность применения Беталокка ЗОК и Логимакса у больных мягкой артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Cons. Med.* 2005; 7 (1).
9. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В. Эффективность и безопасность применения комбинированного препарата Логимакс у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2. *Cons. Med.* 2002; 3.
10. Andersson OK. Improved efficacy with maintained tolerability in the treatment of primary hypertension. Comparison between the felodipine-metoprolol combination tablet and monotherapy with enalapril. Swedish Multicentre Group. *J Hum Hypertens* 1999; 13 (1): 55–60.
11. Waerber B, Derty JM, Dablof B et al. Felodipine-metoprolol combination tablet: a valuable option to initiate antihypertensive therapy? *Am J Hypertens* 1999; 12 (9 Pt 1): 915–20.
12. Zannad F, Boivin J-M, Lorrane General Pysicfin Investigators Group. Ambulatory 24-h blood pressure assessment of the felodipine-metoprolol combination versus amlodipine in mild to moderate hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1023–32.
13. Nalbantoglu I, Onder R, Kilcioglu B, Atabau G. Regression of left ventricular hypertrophy with different calcium antagonists in cases with hypertension. *Cardiovascular Drug Therapy* 1991; Suppl. 3: 350.
14. Grandi AM, Santillo R, Bertolini A et al. Left ventricular changes induced by chronic treatment with ACE-inhibitors independently of blood pressure effects. *J Hypertens* 2000; 18: S65.
15. Лазебник Л., Комиссаренко И., Гусейн-Заде М. и др. Фармакодинамические эффекты Локрена (бетаксолола) при трехмесячном лечении артериальной гипертензии у пожилых. *Тер. арх.* 1998; 6: 13–5.
16. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Влияние гипотензивной терапии на регресс гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии. *Междун. мед. журн.* 2001; 2: 11–5.
17. Oslund-Lindqvist AM, Lindqvist P, Brauligam J et al. Effect of metoprolol on diet-induced atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Rosis* 1988; 8: 40–5.
18. Kaplan JR, Pettersson K, Manuk SB, Olsson G. Role of sympathoadrenal 1-medullary activation in the initiation and progression of atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84 (Suppl. 6): V123–32.
19. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the beta-blocker cholesterol-lowering asymptomatic plaque study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721–6.
20. Wiklund O, Hultbe J, Wikstrand J et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke* 2002; 33: 572–7.
21. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
22. Simon A, Gariepy J, Moysse D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amilofide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103: 2949–54.
23. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–7.
24. Weinstein DB. Antiatherogenic potential of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12: S29–35.
25. Liu JJ, Casley D, Woita J et al. Reduction of endothelin levels by diltiazem, calcium antagonist nifedipine and a «natural factor» in cultured human endothelial cells. *J Hypertens* 1993; 11: 977–82.
26. Luscher TF, Yang Z. Calcium antagonists and ACEinhibitors. Effect on endothelium and vascular smooth muscle. *Drugs* 1993; 46 (Suppl. 2): 121–32.
27. Mak IT, Weglicki WB. Comparative antioxidant activities of propranolol, nifedipine, verapamil and diltiazem against sarcolemmal membrane lipid peroxidation. *Curc Res* 1990; 66: 1449–52.

28. Frielingsdorf J, Seiler C, Kaufman P et al. Normalization of abnormal coronary vasomotion by calcium antagonists in patients with hypertension. *Circulation* 1996; 93: 1380–87.

29. Wallen NH, Held C, Rebnquist N, Hiemdal P. Platelet aggregability in vivo is attenuated by verapamil but not by metoprolol in patients with stable angina pectoris. *Am J Am J Cardiol* 1995; 75: 1–6.

30. Opie LH. Calcium channel antagonists. Part VIII. Current developments. In: *Clinical Use of Calcium Channel Antagonist Drugs*, Second ed. Boston: Kluwer Academic Publishers. 1990; 335: 1109–13.

31. Степанченко МА. Влияние Лозимакса на эндотелиальную дисфункцию и провоспалительную цитокинемию у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с истинной полицитемией. *Вестн. нов. мед. технол.* 2007; 1.

32. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (1): 11–5.

33. Бувальцев В.И., Спасская М.Б., Небиевирдзе Д.В. и др. Фармакологическая модуляция синтеза NO у больных с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией. *Клини. мед.* 2003; 7: 51–5.

34. Tzemos N, Lim P-O, MacDonald T-M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001; 104 (5): 511–4.

35. Kiowski W, Lüscher TF, Linder L, Bühler FR. Endothelin-1-induced vasoconstriction in humans. Reversal by calcium channel blockade but not by nitrovasodilators or endothelium-derived relaxing factor. *Circulation* 1991; 83: 469–75.

36. Park JB, Schiffrin EL. Effects of antihypertensive therapy on hypertensive vascular disease. *Curr-Hypertens-Rep* 2000; 2 (3): 280–8.

37. Ruschitzka F, Corti R, Noll G, Luscher T-F. A rationale for treatment of endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens (Suppl.)* 1999; 17 (1): S25–35.

Коэффициент анизотропии эритроцитов у молодых мужчин с артериальной гипертензией 1-й степени: взаимосвязь с дисфункцией эндотелия и другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений

А.Р.Заирова, А.Н.Рогоза, Е.В.Ощепкова, В.Н.Титов

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития, НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

Резюме

Целью исследования явилось изучение взаимосвязей показателя коэффициента анизотропии эритроцитов (КАЭ) с состоянием вазомоторной функции эндотелия (ВФЭ), уровнем артериального давления (АД) и другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений у молодых мужчин с артериальной гипертензией (АГ) 1-й степени. Обследованы 54 мужчины 20–40 лет с АГ 1-й степени. У 37% выявлено повышение КАЭ. В этой подгруппе наблюдали более низкие значения потокозависимой вазодилатации (ПЗВД) при ультразвуковом исследовании ВФЭ, большую частоту дисфункции эндотелия (ДЭ), а также более высокие значения уровня АД, общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), индекса массы тел (ИМТ), большие курящих и лиц с наличием абдоминального ожирения, чем в подгруппе с нормальным значением КАЭ. Выявлена отрицательная корреляция показателя КАЭ с ПЗВД и положительная корреляция с уровнем клинического АД, показателем суточного мониторирования АД, общим ХС, ХС ЛПНП, ИМТ. Повышение КАЭ положительно коррелировало с наличием ДЭ, табакокурением, повышением общего ХС, ХС ЛПНП, абдоминальным ожирением. Логистический регрессионный анализ выявил, что шанс наличия ДЭ у молодых мужчин с АГ 1-й степени при повышенном КАЭ в 5 раз больше, чем при нормальном значении этого показателя. Таким образом, показано, что у молодых мужчин с АГ 1-й степени достаточно часто наблюдается повышение КАЭ. Повышение КАЭ взаимосвязано с ДЭ, уровнем АД и другими факторами риска неблагоприятного течения заболевания. Повышенный показатель КАЭ может служить маркером ДЭ. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения прогностической роли показателя КАЭ при АГ.

Ключевые слова: коэффициент анизотропии эритроцитов (RDW), артериальная гипертензия, артериальное давление, вазомоторная функция эндотелия, дисфункция эндотелия, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Red blood cell distribution width in young men with grade 1 arterial hypertension. Its relation with endothelial dysfunction and other cardiovascular diseases complications risk factors.

ARZairova, ANRogoz, EV.Oschepkova, VN.Titov
FSI Russian cardiology scientific and production complex, Moscow

Summary

The aim was to study RDW and its relation with vasomotor endothelial function, BP level and other risk factors in young men with arterial hypertension. 54 men aged 20–40 years with arterial hypertension, Grade 1 were examined. Elevated RDW was found in 37%. Subjects with elevated RDW had lower flow-mediated vasodilatation (FMD), more frequency endothelial dysfunction and higher values of BP, cholesterol, body mass index in comparison with patients with normal values RDW. There are more smokers and patients with abdominal obesity in group with elevated RDW. RDW had negative correlation with FMD and positive correlation with BP level, cholesterol and body mass index values. Elevated RDW was associated with endothelial dysfunction, high levels of cholesterol, smoking, the abdominal obesity. It is shown that chance of endothelial dysfunction in young men with arterial hypertension and elevated RDW in 5 times more, than in young men with arterial hypertension and normal RDW. So, elevated RDW can be often found in young men with arterial hypertension and it is associated with endothelial dysfunction, high BP level and other CVD risk factors. Elevated RDW can be marker of endothelial dysfunction. The prognostic role of RDW in patients with arterial hypertension should be researched.

Keywords: red blood cell distribution width (RDW), arterial hypertension, BP level, vasomotor endothelial function, endothelial dysfunction, CVD risk factors

Сведения об авторах:

Заирова Алсу Рафхатовна – канд. мед. наук, ФГУ РКНПК

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отд. новых методов диагностики ФГУ РКНПК

Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. профилактики артериальной гипертензии

Титов Владимир Николаевич, д-р биол. наук, проф., руководитель отд. клинической биохимии

В течение последних двух лет в ряде работ зарубежных исследователей показана прогностическая роль показателя коэффициента анизотропии эритроцитов (КАЭ) у больных острым коронарным синдромом (ОКС) [1–5], хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [6–8] и легочной гипертензией (ЛГ) [9]. Анализ историй

болезни 1796 пациентов с ОКС выявил, что больные с более высокими значениями КАЭ имели более неблагоприятный прогноз в течение 6 мес наблюдения: по тертилям КАЭ смертность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) составила (тертиль 1, 13,0%; тертиль 2, 17,2 %; тертиль 3, 22,9 %; $p < 0,0001$) как у лиц с подъемом сегмента ST (15,1%;

Рис. 1. Гистограмма показателя КАЭ у мужчин 20–40 лет с АГ 1-й степени (n=54).

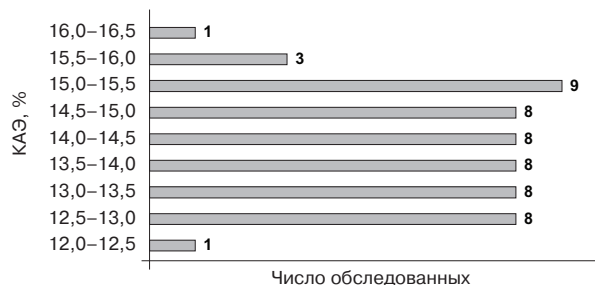
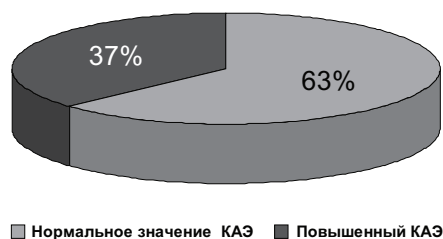


Рис. 2. Повышение показателя КАЭ у мужчин 20–40 лет с АГ 1-й степени (n=54).



19,1%; 23,1%), так и без подъема ST (10,5%; 15,3%; 22,7%). Увеличение КАЭ на 1% повышало риск смерти от ОИМ в 1,16 раза [1]. Аналогичные результаты получены в другом исследовании при анализе клинических исходов ОИМ у 1709 пациентов как в периоде госпитализации, так и при последующем наблюдении (от 6 до 48 мес) [2]. Установлено, что повышенное значение КАЭ было одинаково связано с повышенной смертностью при ОКС как у лиц с анемией, так и без анемии [2, 4]. Выявлена взаимосвязь уровня КАЭ и сердечного тропонина Т (сТnТ) у 2304 пациентов с ОКС, в связи с чем предлагается использование показателя КАЭ в диагностических целях при ОКС [5]. Интересные данные получены при изучении больных с ХСН. В исследованиях CHARM (2679 больных с ХСН) и Duke Databank (2140 больных с ХСН) среди 36 анализируемых лабораторных показателей наибольшую взаимосвязь с неблагоприятным течением заболевания и смертностью показал повышенный уровень КАЭ, проявив себя независимым предиктором смертности наряду с возрастом и кардиомегалией [6]. В другом исследовании также показана значимость повышенного КАЭ в прогнозе смертности у больных с ХСН (n=192) и выявлены взаимосвязи КАЭ с показателями воспаления (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли, высокочувствительный С-реактивный белок), биомаркерами неэффективного эритропоэза (сывороточное железо, трансферрин, концентрация растворимых рецепторов трансферрина), с показателями функции почек и уровнем холестерина (ХС) [7]. Взаимосвязь повышенного КАЭ со смертностью наблюдали и у больных с ЛГ. При этом повышение КАЭ оказалось более ценным прогностическим признаком неблагоприятного прогноза, чем уровень NT-pro-BNP [9]. В литературе описано наличие взаимосвязи повышенного показателя КАЭ и смертности не только от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и от других причин (злокачественные новообразования, хронические заболевания дыхательных путей и др.) [10–12]. Анализ смертности среди 8175 лиц старше 45 лет в общей популяции показал, что повышение КАЭ связано с риском смерти от всех причин. С увеличением КАЭ на 1% риск смерти от всех причин возрастал на 22%. Выявленные взаимосвязи сохранялись при исключении влияния дефицита железа, фолиевой кислоты и витамина B_{12} [11].

Таким образом, в ряде научных работ продемонстрирована прогностическая ценность показателя КАЭ, однако

авторы подчеркивают, что причины и механизмы выявленных взаимосвязей не известны [7, 12]. Можно предположить, что ими являются оксидативный стресс и дисфункция эндотелия (ДЭ) [13–17]. Взаимосвязь показателя КАЭ и функции эндотелия не изучена. Прогностическая роль показателя КАЭ при артериальной гипертензии (АГ), наиболее значимом факторе риска ССЗ, не известна. Представляет интерес изучение взаимосвязей показателя КАЭ с функцией эндотелия, уровнем артериального давления (АД) и другими факторами риска ССЗ у лиц молодого возраста с начальными стадиями АГ [18].

Цель исследования: изучить взаимосвязи показателя КАЭ и состояния вазомоторной функции эндотелия (ВФЭ), с уровнем АД и другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений у молодых мужчин с АГ 1-й степени.

Материалы и методы

Обследована выборка мужчин 20–40 лет с АГ 1-й степени (n=54), средний возраст $29,9 \pm 0,9$ года. Среднее систолическое (САД)/диастолическое (ДАД) АД составило $150,0 \pm 1,2/94,5 \pm 0,9$ мм рт. ст., продолжительность заболевания АГ – от 1 года до 24 лет, в среднем $5,1 \pm 0,7$ года. Больных отбирали в исследование в городских поликлиниках во время проведения профилактических и диспансерных медицинских осмотров. Критериями исключения были ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет, сопутствующие тяжелые хронические заболевания, любые острые воспалительные заболевания, гематологические заболевания. В соответствии с рекомендациями ВНОК [19] у большинства обследованных диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ). Больным проведены общеклинические исследования: сбор анамнеза, осмотр, антропометрические измерения, врачебное физикальное обследование, общий и биохимический анализы крови, электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях с использованием аппарата MAC 1200 ST (GE, США). Общий анализ крови осуществляли на гематологическом анализаторе Cell Din 3500 (Abbot, США). За норму КАЭ принято значение 11,6–14,8%. Дополнительно проведены: суточное мониторирование АД (СМАД), согласно рекомендациям РКНПК [20], с использованием аппарата BpLab (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород); объемная сфигмография на осцилометрическом аппарате VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и скорости пульсовой волны (СПВ) на участке плечо–лодыжка, как показателя жесткости (ригидности) магистральных артерий; эхокардиография (ЭхоКГ) по протоколу ASE (Vivid 7, GE, США); ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных артерий (ACUSON 128 XP 10 и Vivid 7); УЗИ почек и почечных сосудов (EnVisor, Philips и Vivid 7, GE). ВФЭ изучали при помощи ультразвукового аппарата Vivid 7 (GE, США) по методике D.Celermajer [21] с наложением окклюзионной манжеты на предплечье и расчетом потокзависимой вазодилатации плечевой артерии (ПЗВД) [22]. ВФЭ оценивали как нормальную при значении ПЗВД $\geq 6\%$ [22]. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ «Statistica 6.0» с применением непараметрических методов. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Данные приведены в виде $M \pm SE$.

Результаты

В анализах крови обследованной группы больных значения КАЭ варьировали от 12,3 до 16,2%, в среднем составили $14,2 \pm 0,1\%$. Гистограмма значений КАЭ представлена на рис. 1. У 37% (20/54) обследованных выявлено повышение КАЭ – $>14,8\%$ (рис. 2). По данным УЗИ, ВФЭ значения ПЗВД варьировали от 18,4 до $-1,8\%$, в среднем составили $6,8 \pm 0,7\%$. У 46% (25/54) выявлено нарушение ВФЭ – ПЗВД $< 6\%$ (рис. 3). В группе лиц с повышенным показателем КАЭ (n=20) наблюдали более низкие значения ПЗВД и



Вышел в свет XI выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (ФРЛ).

Издание выпускается ежегодно с 2000 г. под редакцией главного внештатного специалиста терапевта Минздрава-соцразвития России академика РАМН Чучалина А.Г.

Успех, который сопровождает ФРЛ, основан на высоком профессиональном уровне информации, излагаемой в издании. Формулярная система в России стала развиваться под влиянием медицины, основанной на доказательствах. Ведущие ученые страны живо откликнулись на создание российского варианта глобальных информационных изменений. Ежегодно накапливается научная информация, дополняющая наши представления о

диагностическом и лечебном процессе при социально значимых заболеваниях, что требует от экспертов современного подхода к написанию разделов Руководства.

ФРЛ содержит 22 главы, в которых представлена объективная современная информация по рациональному использованию лекарственных средств (ЛС). В Приложениях изложены особенности применения ЛС при наличии хронических заболеваний печени и почек, при беременности и кормлении грудью, представлены сведения о возможном взаимодействии лекарств, рациональном лечении пневмоний, анемий, заболеваний в стоматологии и другие вопросы. В Руководстве приведены только ЛС, включенные в «Государственный реестр лекарственных средств». Указаны препараты перечня «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», а также перечня «Лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи».

ФРЛ рассчитано в первую очередь на врачей первичного звена. Значительная часть учреждений здравоохранения, оказывающих догоспитальную медицинскую помощь, широко и с большой эффективностью использует ФРЛ в своей повседневной работе.

Руководство будет также интересно для практикующих врачей всех специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей и студентов медицинских вузов, интернов, аспирантов и ординаторов.

Форма заявки на приобретение и квитанция размещены на сайте <http://www.medlife.ru>.

Рис. 3. Состояние вазомоторной функции эндотелия у мужчин 20–40 лет с АГ 1-й степени (n=54), по данным УЗИ.

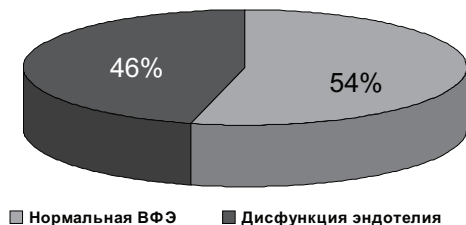


Рис. 4. Показатели ПЗВД у мужчин 20–40 лет с АГ 1-й степени в подгруппах с нормальным (n=34) и повышенным (n=20) значением КАЭ, $p=0,001$.

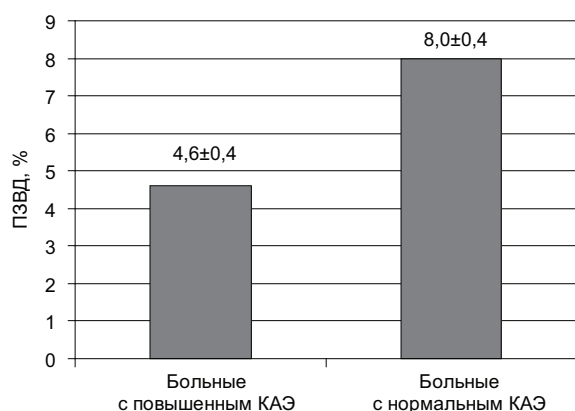
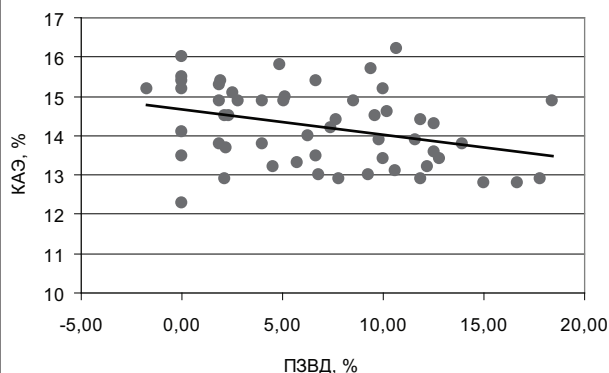


Рис. 5. Взаимосвязь показателей ПЗВД и КАЭ: $r=-0,4$, $p=0,01$.



большую частоту ДЭ в сравнении с больными с нормальным значением КАЭ (n=34): 4,6±0,4% против 8,0±0,4%, $p=0,01$ (рис.4) и 70% (14/20) против 33% (11/34), $p=0,01$ соответственно. На рис. 5 отображена выявленная отрицательная корреляция показателя ПЗВД и КАЭ ($r=-0,4$; $p=0,01$), положительная корреляция ДЭ и повышенного КАЭ ($r=0,4$; $p=0,007$). Следует отметить, что эта взаимосвязь была выражена в той же степени или даже более, чем выявленная у обследованных больных взаимосвязь ДЭ с общеизвестными факторами риска, такими как табакокурение ($r=0,4$; $p=0,011$), повышенный уровень ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП ($r=0,3$; $p=0,012$), отягощенная наследственность по ранним ССЗ ($r=0,3$; $p=0,018$). Логистический регрессионный анализ показал, что шанс наличия ДЭ у молодых мужчин с АГ 1-й степени при повышенном КАЭ в 5 раз больше, чем при нормальном значении этого показателя. Также этот метод анализа показал, что у молодых мужчин с АГ 1-й степени веро-

ятность ДЭ одинаково значимо зависит как от повышенного показателя КАЭ, так и от наличия отягощенной наследственности по ранним ССЗ, и при наличии обоих факторов вероятность ДЭ составляет 80%.

С целью изучения взаимосвязей показателя КАЭ и других факторов риска сердечно-сосудистых осложнений проанализированы данные клинико-инструментального обследования. По данным опроса отягощенную наследственность по ранним ССЗ имели 74% (40/54) больных, 50% (27/54) были курящими и 43% (23/54) признали малоподвижный образ жизни. Регулярный прием гипотензивных препаратов осуществляли лишь 13% больных (7/54). У 24% (13/54) обследованных мужчин отмечена избыточная масса тела с высоким индексом массы тела ($25 \geq \text{ИМТ} 30 \text{ кг/м}^2$) и у 35% (19/54) – ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$). У 44% (24/54) выявлено абдоминальное ожирение (окружность талии – ОТ >94 см). В биохимических анализах крови у 61% больных (33/54) выявлены нарушения липидного обмена. Повышение общего ХС ($\geq 5 \text{ ммоль/л}$) определено у 41% (22/54); ХС ЛПНП ($\geq 3 \text{ ммоль/л}$) – у 52% (28/54); триглицеридов – ТГ ($\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$) – у 26% (14/54) и снижение содержания ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП <1 ммоль/л) – у 15% (8/54) больных. Гипергликемия (уровень глюкозы в плазме крови натощак 6,1 ммоль/л и выше) выявлена в 9% случаев (5/54). У 41% (22/54) диагностирован метаболический синдром. Повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ $\geq 3 \text{ мг/л}$) обнаружен у 9% (5/54). По данным СМАД, АГ зарегистрирована у 78% (42/54) обследованных лиц, у 15% (8/54) наблюдали лабильную АГ, у 7% (4/54) – гипертония больных «белого халата». Чаще всего АГ носила характер систолической в течение суток, изолированной систолической в дневное время и систолической в дневное время. У 20% (11/54) наблюдали нарушение суточного индекса АД («нондипперы»). Объемная сфигмография выявила повышение ригидности магистральных артерий у 61% (33/54) больных. ЭхоКГ выявила ремоделирование миокарда в 20% случаев (11/54), в том числе гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ; индекс массы миокарда ЛЖ – $\text{ИММЛЖ} > 115 \text{ г/м}^2$ по рекомендациям ASE) в 11% (6/54). Нарушение диастолической функции миокарда выявлено также у 11% больных (6/54). При УЗИ брахиоцефальных сосудов выявлено наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) у 16 (30%) больных АГ. Толщина комплекса интима–медиа (ТИМ) в дистальной трети общей сонной артерии (ОСА), превышающая норму (ТИМ >0,7 мм для мужчин до 40 лет) [22], выявлена у 20% (11/54). Изменения брахиоцефальных артерий в виде наличия АСБ и/или утолщения комплекса интима–медиа в дистальной трети ОСА всего выявлены у 33% больных (18/54). УЗИ почек выявило наличие дополнительных ультразвуковых теней (песок, камни) у 13 (24%) больных АГ. Изменения чашечно-лоханочной системы (расширение, деформация) выявлены у 3 (6%) больных. Изменений кровотока в почечной артерии не выявлено.

При сравнительном анализе двух подгрупп с нормальным (n=34) и повышенным (n=20) показателем КАЭ выявлены достоверные отличия по ряду показателей (см. таблицу). Лица с повышенным КАЭ были более старшего возраста, имели большую массу тела и показатели ИМТ. Также у них определены более высокие значения АД как по данным клинического измерения, так и по СМАД, более высокие показатели общего ХС и ХС ЛПНП, большее значение СРБ и ИММЛЖ. Среди этих больных было достоверно больше курящих, а также лиц с наличием абдоминального ожирения и метаболического синдрома (см. таблицу). Приближающимися к достоверным ($0,05 < p < 0,1$) были различия по значениям ТИМ ОСА, СРБ, «средняя концентрация гемоглобина в эритроците». При корреляционном анализе выявлены следующие достоверные взаимосвязи показателя КАЭ: с возрастом ($r=0,4$; $p=0,02$), ИМТ ($r=0,4$; $p=0,01$), уровнем ДАД клин. ($r=0,4$; $p=0,04$), среднесуточным ДАД по СМАД ($r=0,4$; $p=0,02$),

Сравнительная характеристика мужчин 20–40 лет с АГ 1-й степени с нормальным и повышенным КАЭ

Показатель	Уровень КАЭ		Межгрупповые различия, <i>p</i>
	нормальный (n=34)	повышенный (n=20)	
Возраст, лет	28,1±1,0	32,7±1,4	0,018
Масса тела, кг	85,1±2,7	96,4±4,4	0,027
ИМТ, кг/м ²	26,1±0,8	29,6±1,3	0,017
Абдоминальное ожирение, %	32 (11/34)	65 (13/20)	0,045
Курение, %	38 (13/34)	70 (14/20)	0,047
ДАД клин., мм рт. ст.	93,0 ± 1,1	97,0 ± 1,7	0,049
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	77,3±1,5	84,2±1,3	0,017
ДАД день, мм рт. ст.	81,7 ± 1,7	89,0 ± 2,2	0,011
ЧСС день, уд/мин	77±1,5	83±1,7	0,039
Индекс времени САД ₂₄ , мм рт. ст.	24,1±1,8	38,5±2,0	0,034
Острый ХС, ммоль/л	4,74±0,4	5,77±0,5	0,015
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,66±0,3	3,45±0,3	0,009
Метаболический синдром, %	29 (10/34)	60 (12/20)	0,044
ПЗВД, %	8,0±0,4	4,6±0,4	0,009
ДЭ, %	33 (11/34)	70 (14/20)	0,012
СПВ пл.-лод., м/с	11,9±0,17	12,5±0,3	0,039
ИММЖ, г/м ²	93,8±2,8	103,1±3,8	0,049
СРБ, мг/дл	0,14±0,02	0,19±0,02	0,06
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/дл	34,1±0,2	33,1±0,3	0,061
ТИМ ОСА, мм	0,6±0,03	0,7±0,04	0,07

дневным ДАД по СМАД ($r=0,4$; $p=0,01$), частотой сердечных сокращений – ЧСС (среднее в дневное время по СМАД) ($r=0,33$; $p=0,04$), уровнем гематокрита ($r=0,33$; $p=0,02$), уровнем общего ХС ($r=0,33$; $p=0,02$). Повышение КАЭ оказалось взаимосвязано с табакокурением ($r=0,4$; $p=0,02$), повышением уровня общего ХС ($r=0,3$; $p=0,04$) и повышением ХС ЛПНП ($r=0,4$; $p=0,04$), абдоминальным ожирением ($r=0,4$; $p=0,02$) и метаболическим синдромом ($r=0,4$; $p=0,03$).

Обсуждение

Таким образом, проведенное исследование выявило, что у молодых мужчин с АГ 1-й степени достаточно часто (в 37% случаев) выявляется повышение КАЭ. Повышение показателя КАЭ взаимосвязано с нарушением вазомоторной функции эндотелия и может служить маркером ДЭ. Повышенный показатель КАЭ также взаимосвязан и с другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений – повышенным уровнем АД, общего ХС, ХС ЛПНП, ИМТ, курением, абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом. В связи с чем возникает ряд вопросов, например, какие именно структурно-функциональные изменения эритроцитов у больных АГ обуславливают повышение показателя КАЭ? Известно, что повышенный показатель КАЭ в гематологии ассоциируется с различного рода анемиями [23, 24]. В данном исследовании наличие гематологических заболеваний было критерием исключения при отборе пациентов и в общих анализах крови у всех обследованных содержание эритроцитов и гемоглобина было в норме, однако кроме повышенного КАЭ были выявлены и другие неоднозначные изменения со стороны показателей «красной крови». У 35% (19/54) больных определено снижение средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС <33 г/дл), т.е. снижение насыщения эритроцита гемоглобином, что может наблюдаться, например, при железодефицитных анемиях, а также при увеличении содержания внутриэритроцитарной воды с соответствующим увеличением объема клетки [23, 24]. У 28% обследованных (15/54) выявлено повышение среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН >31 пг/мл) – гиперхромия, что кроме мегалобластных анемий с дефицитом фолиевой кислоты и витамина В₁₂ встречается при заболеваниях печени, а также может характеризовать более «старые» эритроциты [23–25]. Повышение гематокрита наблюдали лишь у 1 больного. Показатели «среднего объема эритроцитов» (MCV – mean corpuscular volume) у всех обследованных были в пределах нормальных значений (80–94 фл), но при этом показано, что при более высоких значениях «среднего объема эритроцитов» отмечаются более высокие цифры АД и более низкие показатели ВФЭ: отрицательная корреляция пока-

зателя «среднего объема эритроцитов» с ПЗВД ($r=-0,4$; $p=0,004$) и положительная корреляция с ДАД_{клин.} ($r=0,4$; $p=0,02$), по СМАД со средним САД – 24 ч ($r=0,5$; $p=0,004$); средним ДАД – 24 ч ($r=0,5$; $p=0,02$). Показано, что у лиц с повышенным КАЭ наблюдается более низкое значение средней концентрации гемоглобина в эритроците (см. таблицу). Очевидно, что структурно-функциональные особенности эритроцитов в этой категории пациентов требуют дальнейшего изучения в сопоставлении с показателями здоровых лиц. Необходимо более углубленное изучение показателей крови у этих больных с анализом гистограмм для исключения латентных анемических состояний, а также изучение показателей КАЭ в комплексе с определением вязкости крови, агрегации и деформируемости эритроцитов.

Каковы причины и механизмы возникновения повышенного анизоцитоза эритроцитов при АГ? В некоторых работах зарубежных исследователей у больных ХСН выявлена взаимосвязь повышенного КАЭ с дислипотеинемией и маркерами воспаления [7, 8, 26]. В нашем исследовании у больных АГ продемонстрирована достоверная взаимосвязь повышения КАЭ с ДЭ и повышенным АД с такими неблагоприятными факторами, как табакокурение и гиперхолестеринемия, которые, как известно, связаны с повышенным окислительным стрессом, а также показано, что при повышенном КАЭ наблюдаются более высокие значения СРБ. Эритроциты в процессе своей жизнедеятельности, подвергаясь воздействию неблагоприятных факторов, могут менять свои характеристики, в том числе и объемные [27]. Актуальны исследования влияния окислительного стресса на состояние эритроцитов. При взаимодействии с кислородом в эритроцитах происходит аутоокисление гемоглобина с образованием супероксид-радикалов (O₂), других активных форм кислорода (АФК), главным образом перекиси водорода (H₂O₂) и гидроксил-радикалов (ОН). Эритроциты подвергаются воздействию экзогенных АФК, источником которых являются тромбоциты, моноциты, нейтрофилы и макрофаги, а также эндотелий сосудов. При ССЗ отмечены избыток АФК и недостаточная активность антиоксидантной защиты. Для этих состояний характерны уменьшение объема, снижение деформируемости и сдвиг кривых осмотического лизиса в сторону меньших значений осмотичности, что связывают с активацией кальцийзависимых калиевых каналов (Гардос-эффект) и выходом из эритроцитов ионов калия [27]. Можно предположить, что эти процессы могут приводить к повышению КАЭ при ССЗ. Таким образом, ДЭ, гипоксия, оксидативный стресс и воспаление могут быть причинами описанной в литературе взаимосвязи повышенного КАЭ и неблагоприятного прогноза при ССЗ.

При АГ повышение показателя КАЭ может быть как следствием «повреждающих» факторов, связанных с АГ, так и «зеркалом» нарушения метаболических процессов, приводящих к АГ [15]. В связи с обсуждаемой темой необходимо подчеркнуть, что, согласно теории Ю.В.Постнова, причиной развития эссенциальной АГ является генетически обусловленная патология клеточных мембран [28]. В эритроцитах больных эссенциальной гипертензией находят изменения в количественном составе мембранных белков, в частности активизирующих белков цитоскелета, имеющих отношение к формированию объема, и находят изменения в количественном составе мембранных белков эритроцитарной воды у этих больных вследствие дефекта клеточных мембран формы эритроцитов, что сопровождается нарушением ионотранспортной функции мембран этих клеток [29, 30]. Возможно также, что выраженный анизотропизм эритроцитов у молодых лиц с начальными стадиями АГ может быть одним из показателей, отражающих изменения в свойствах эритроцитов, потенциально ответственных за формирование АГ (например, по механизму нарушения вазомоторной функции эндотелия) [31–33]. Ряд исследователей предполагает наличие собственных механизмов синтеза NO в эритроцитах [33, 34]. Методом иммуноблоттинга обнаружено наличие в эритроцитах белков типа NO-синтазы. Показано, что нормальные циркулирующие эритроциты содержат две изоформы NO-синтаз, не обладающих в обычных условиях каталитической активностью. Предложена концепция цикла азота, согласно которой в образовании NO имеет значение и нитритредуктазная система, активность электронно-донорных систем, участвующих в восстановлении гемоглобина. Обсуждается вопрос о значении существования в эритроцитах собственного источника NO (NO-синтазного или нитрит-гемоглобинового), а также взаимоотношения L-аргинин-NO-системы с кислородотранспортной функцией крови, в том числе и депонирование NO в эритроцитах. NO в реакции с гемоглобином образует метгемоглобин, нитрозилгемоглобин (HbFe2+NO) и S-нитрозогемоглобин (SNO-Hb). Биологическая функция NO-производных гемоглобина достаточно широка (транспорт NO, его депонирование, элиминация и др.), что представляет большой научный интерес [33, 35, 36]. Так, например, в настоящее время в ФГУ РКНИК разрабатывается и проходит доклинические испытания на животных оригинальный гипотензивный препарат нового класса на основе динитрозольных комплексов железа – естественного донора NO в организме. Очевидно, что вопросы взаимосвязи структурно-функциональных особенностей эритроцитов и АГ требуют дальнейшего целенаправленного изучения.

Выводы

У молодых мужчин с АГ 1-й степени достаточно часто (в 37% случаев) выявляется повышение показателя КАЭ. Повышение показателя КАЭ взаимосвязано с нарушением вазомоторной функции эндотелия (может служить маркером ДЭ), повышенным уровнем АД и другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений – гиперхолестеринемией, табакокурением, наличием абдоминального ожирения. Эти результаты косвенно указывают на прогностическую ценность показателя КАЭ у больных АГ, что требует дальнейшего изучения.

Литература

- Nabais S, Losa N, Gaspar A et al. Association between red blood cell distribution width and outcomes at six months in patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 2009; 28 (9): 905–24.
- Dabbab S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 105 (3): 312–7.
- Van Kimmenade RR, Mohammed AA, Utbamaalingam S, et al. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12 (2): 129–36.
- Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2009; 11 (9): 840–6.
- Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, Salvagno GL. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47 (3): 353–7.
- Felker GM, Allen LA, Pocock SJ et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Database. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (1): 40–7.
- Forbicz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J* 2009; 158 (4): 659–66.
- Allen LA, Felker GM, Mehrotra AK, Thenappan T et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail* 2010; 16 (3): 230–8.
- Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T et al. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2009; 104 (6): 868–72.
- Tonelli M, Sacks F, Arnold M et al. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation* 2008; 117 (2): 163–68.
- Patel KV, Ferrucci L, Ersbiler WB et al. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med* 2009; 169 (5): 515–23.
- Patel KV, Semba RD, Ferrucci L et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65 (3): 258–65.
- Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997; 20 (11): 3–10.
- Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы. Фармакологическая коррекция. СПб: СПбГМУ 2003; с. 4–38.
- Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндотоксикология), биологические реакции (экскреция, воспаление, транзитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М.: Триада, 2009.
- Марков Х.М. Молекулярные основы дисфункции сосудистого эндотелия. Кардиология. 2005; 12: 62–72.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. Пособие для врачей. 2001.
- Ощепкова Е.В. Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». Руководство по артериальной гипертензии под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Кардиоваскул. тер. и профилактик. 2008; (Прил. 2): 7 (6).
- Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагарелишвили Е.В. и др. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии: Пособие для врачей. М.: Медиа Медика, 2007.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–15.
- Рогоза А.Н., Балахонova Т.В., Чихладзе Н.М. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. Пособие для практикующих врачей. М.: АТМОСФЕРА, 2008.
- Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. Руководство для врачей и студентов. Под ред. Г.Е.Ройтберга, А.В.Струтынского. М.: БИНОМ, 1999.
- Руководство по гематологии. Под ред. Воробьева А.И. Ньюдиамед, 2005.
- Зинчук В.В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты. Успехи физиол. наук. 2001; 3: 68–78.
- Lippi G, Targher G, Montagnana M et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133 (4): 628–32.
- Атагуллаханов Ф.И., Бутылин А.А., Витвицкий В.М. и др. Физическая биохимия крови: от описания к пониманию. Гематол. и трансфузиол. 2008; 5: 42–9.
- Постнов И.Ю., Люсов В.А. Проницаемость мембраны эритроцитов для натрия у больных гипертензивной болезнью с наследственной предрасположенностью к заболеванию и без нее. Кардиология. 1985; 25 (1): 47–50.
- Postnov YuV, Kravtsov GM, Orlov SN et al. Effect of protein kinase C activation on cytoskeleton and cation transport in human erythrocytes. Reproduction of some abnormalities revealed in essential hypertension. *Hypertension* 1988; 12: 267–73.
- Иванов В.П., Полоников А.В., Солодилова М.А. и др. Содержание основных белков мембран эритроцитов у больных первичной артериальной гипертензией и его связь с наследственной предрасположенностью к сердечно-сосудистой патологии. Тер. арх. 2000; 9: 73–6.
- Хаютин В.М. Механорецепция артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни. Кардиология. 1996; 7: 27–35.
- Мелькумянц А.М., Балашихов С.А. Механочувствительность артериального эндотелия. Тверь: Триада, 2005.
- Зинчук В.В. Участие оксида азота в формировании кислородсвязывающих свойств гемоглобина. <http://old.grsmu.by/faculties/bp/public/bemoghtd>.
- Jubelin BC, German JL. Erythrocytes may synthesize their own nitric oxide. *Am J Hypertens* 1996; 9: 1214–19.
- Vanin AF, Stukan RA, Manukbina EB. Physical properties of dinitrosyl iron complexes in relation with their vasodilator activity. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1295: 5–12.
- Шумаев К.В., Ванин А.Ф., Лакомкин В.Л. и др. Участие активных форм кислорода в модуляции гипотензивного эффекта динитрозильных комплексов железа. Кардиол. вестн. 2007; 2 (2): 31–7.

Влияние антигипертензивной терапии Микардисом Плюс на функцию почек (клинический пример)

Л.Г.Ратова, И.Е.Чазова

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Резюме

В статье представлен клинический случай лечения пациента с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, нефропатией и пароксизмальной мерцательной аритмией, что обуславливало у него высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Приведены данные больших рандомизированных клинических исследований об эффективности лечения телмисартаном (40 и 80 мг) в виде монотерапии и в комбинации с гидрохлоротиазидом, наглядно демонстрирующие наряду с хорошей антигипертензивной эффективностью наличие нефро- и кардиопротективных свойств, а также способность существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Высокая эффективность телмисартана как в этих исследованиях, так и в приведенном клиническом примере сочеталась с великолепной переносимостью лечения, сопоставимой с плацебо.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, комбинированная терапия, Микардис Плюс.

The influence of antihypertensive therapy of Micardis Plus on the renal function (clinical case)

L.G.Ratova, I.E.Chazova

FSI Russian cardiology scientific and production complex, Moscow

Resume

Case report of treatment of a patient with arterial hypertension, ischemic heart disease, nephropathy and atrial fibrillation which led to high risk of cardiovascular complications progression is presented. Data of large clinical randomized studies of efficacy of monotherapy of telmisartan and combined therapy with hydrochlorothiazide (40 and 80 mg) are presented. Good antihypertensive efficacy, nephro- and cardioprotective effects are demonstrated as well as ability to significantly reduce risk of cardiovascular morbidity and mortality. High efficacy of telmisartan in studies and in this case is associated with excellent tolerance of treatment compared to placebo.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure, combination therapy, Micardis Plus.

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., руководитель отдела системных гипертензий ИКК им. АЛМясникова ФГУ РКНПК Минздрава России

Людмила Геннадиевна Ратова – канд. мед. наук, сотр. отдела системных гипертензий ИКК им. АЛМясникова

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) являются основными причинами развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН), поэтому адекватный контроль артериального давления (АД) замедляет ее развитие. При этом активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) занимает центральное место в патогенезе как АГ, так и поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Гиперактивация РААС приводит к поражению почечной ткани и способствует постепенному развитию гломерулосклероза, а нефропатия, в свою очередь, существенно усугубляет течение АГ и ухудшает возможности контроля АД. Тесную взаимосвязь патологии почек с ССО доказывает тот факт, что главной причиной смерти нефрологических пациентов является не ХПН, а ССО. Поэтому раннее и эффективное лечение АГ предупреждает формирование почечной дисфункции, замедляет ее прогрессирование и даже способствует обратному развитию нефропатии. Наиболее эффективны в этом отношении антигипертензивные препараты, влияющие на РААС, – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Их применение приводит к существенному улучшению функции почек. Особое значение нефропротективный эффект ИАПФ и БРА имеет на ранних стадиях, при наличии микроальбуминурии (МАУ) и/или небольшого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), когда можно не только приостановить прогрессирование нефропатии, но и повернуть ее развитие вспять. Для этого 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 [1]. Для достижения целевого уровня АД при поражении почек сразу требуется комбинированная терапия, включающая диуретик и/или антагонист кальция (АК).

Во многих исследованиях использовалась комбинация БРА с тиазидным диуретиком, которая доказала свой нефропротективный эффект. Однако до настоящего времени не проводилось ни одного исследования, оценивающего результат лечения комбинации БРА с АК на прогноз. Исключение составляет исследование RENAAL, в котором преимущество лозартана в сравнении с плацебо в отношении замедления прогрессирования нефропатии было большим в том случае, если продолжалась ранее назначенная антигипертензивная терапия, часто включающая АК [2].

Мы предлагаем вашему вниманию пример успешного применения фиксированной комбинации БРА телмисартана 80 мг и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида (ГХТ) 12,5 мг (Микардис Плюс) у больного АГ, с ишемической болезнью сердца (ИБС), пароксизмальной мерцательной аритмией (ПМА) и нарушением азотовыделительной функции почек.

Пациент в возрасте 70 лет на момент обращения предъявлял жалобы на повышение АД до 160/100 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью в височно-теменной области, одышку при физической нагрузке (быстрая ходьба, подъем по лестнице выше 2-го этажа, работа на приусадебном участке), приступы непроизвольного сердцебиения, возникающие 2 раза в год, которые купировались врачами «скорой помощи». В анамнезе: с 1991 г. редкие ПМА, назначался бетаксолол без эффекта. С 2003 г. отмечено учащение ПМА, по поводу чего начата терапия амиодароном, на фоне которой ПМА регистрировались с частотой 1–2 раза в год. Повышение АД и приступы стенокардии с 1996 г., лечился раными препаратами. В последнее время отмечает нестабильность АД с частыми (до 1–2 раз в неделю) его повышениями, принимает: Энап НЛ по 1/2 таблетки 2 раза в день, бисопролол 2,5 мг через день, амиодарон 200 мг через день, аспирин 50 мг/сут. Семейный анамнез отягощен по АГ и ИБС со стороны матери, не курит и никогда не курил, индекс массы тела 25 кг/м², окружность талии 90 см. При осмотре вели-

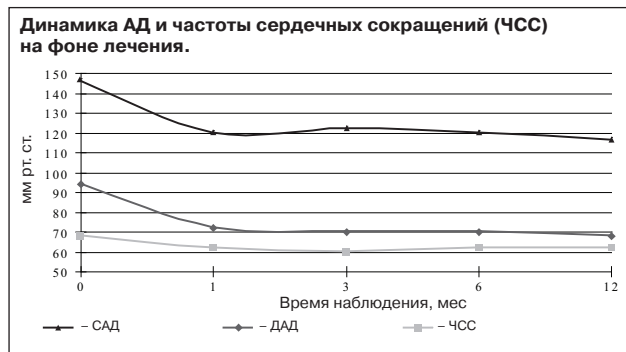
Таблица 1. Результаты обследования пациента

Показатель	Исходно	1 год лечения	Реферативные пределы	ЕД
Креатинин	135,0*	94	<115,0	мкмоль/л
Мочевина	13,6*	7,3	<8,3	ммоль/л
Мочевая кислота	471*	342	202,3–416,5	мкмоль/л
Калий/натрий	5,2/143	4,8/141	5,3/153	ммоль/л
Общий холестерин	7,0*	4,8	<5,0	ммоль/л
Холестерин ЛПВП	1,21	1,2	1,0	ммоль/л
Холестерин ЛПНП	5,1*	2,9	<3,0	ммоль/л
Триглицериды	1,61	1,45	<1,7	ммоль/л
Глюкоза натощак	6,8*	5,5	3,5–5,6	ммоль/л
Глюкоза через 2 ч	9,4*	6,4	<7,8	ммоль/л
Клиренс креатинина	50,1*	71,9	60	мл/мин
СКФ по MDRD формуле	47,9*	72,8	60	мл/мин/1,73м ²
МАУ	148*	17	30–300	мг/сут
ИММЛЖ	142*	121	<125	г/м ²

Примечание. *Выше нормы, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Таблица 2. Влияние лечения телмисартаном (в %) на функцию почек в исследовании TRANSCEND

Показатель	Плацебо	Телмисартан	p
Повышение отношения альбумин/креатинин	62	28	<0,0001
Новые случаи МАУ	14,8	11,4	0,001
Переход МАУ в протеинурию	17,9	9,8	0,02
Почечная конечная точка (диализ, удвоение креатинина, МАУ или протеинурия)	16	13	0,001



чина АД 146/94 мм рт. ст., пульс 68 уд/мин. В остальном по органам – без особенностей.

Данные дополнительных методов обследования. Общий анализ крови и мочи без патологии. В биохимическом анализе крови: креатинин 132,0 мкмоль/л, общий холестерин 7,0 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 1,21 ммоль/л, глюкоза (натощак) 6,8 ммоль/л, мочевая кислота 471 мкмоль/л. СКФ (по MDRD-формуле) 49,2 мл/мин/1,73 м², клиренс креатинина 51,2 мл/мин, МАУ 148 мг/сут (табл. 1). На стандартной электрокардиограмме определяется отклонение электрической оси сердца влево, без патологических изменений. По данным эхокардиографии имеется гипертрофия миокарда – индекс массы миокарда левого желудочка 142 г/м² (см. табл. 1). Проконсультирован окулистом: ангиопатия сосудов сетчатки.

Задачами фармакотерапии у данного пациента были достижение целевого уровня АД (менее 130/80 мм рт. ст.) и предотвращение резких утренних подъемов АД; обеспечение органопротекции – уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка и нефропатии; коррекция показателей углеводного обмена; снижение риска развития ПМА и максимально возможное уменьшение высокого риска ССО. Необходимо было также обеспечить хорошую сочетаемость антигипертензивной терапии с антиаритмическими и гиполипидемическими препаратами.

Пациенту был отменен Энап НЛ из-за недостаточной антигипертензивной эффективности и назначен Микардис Плюс (телмисартан 80 мг и ГХТ 12,5 мг) 1 раз в день утром; бисопролол 2,5 мг утром; амиодарон по 200 мг 5 дней в неделю (суббота и воскресенье – перерыв); ацетилсалициловая кислота 150 мг/сут во время еды и атор-

вастатин 10 мг вечером. При назначении Микардис Плюс приняты во внимание:

- высокая антигипертензивную эффективность – для Микардис Плюс доказан мощный и длительный антигипертензивный эффект, а продолжительный период полувыведения телмисартана гарантирует стабильный контроль АД в течение всех суток, включая ранние утренние часы [3–5];
- доказанная способность снижать риск ССО (результаты исследования ONTARGET) [6];
- доказанное нефро- и кардиопротективное действие [7–10];
- положительные метаболические эффекты [10, 11];
- Микардис (телмисартан) уменьшает инсулинорезистентность, что приводит к улучшению состояния липидного и углеводного обмена [12];
- прекрасная безопасность и переносимость [6, 13];
- в отличие от других БРА, менее 2% телмисартана экскретируется почками [14].

Уже через 1 мес лечения пациент жалоб не предъявлял, достигнуто АД 120/72 мм рт. ст., побочных эффектов не отмечено. Рекомендован дальнейший прием Микардис Плюс и других назначенных препаратов в прежней дозе. При последующих визитах АД стабильно оставалось менее 130/80 мм рт. ст. (см. рисунок), жалоб не было, побочных эффектов не зарегистрировано. Через 1 год лечения у пациента имели место адекватный контроль АД (см. рисунок), нормализация уровня холестерина и липидного спектра, углеводного обмена (глюкоза крови и пероральный тест толерантности к глюкозе), уровня мочевой кислоты в плазме крови, нормализация состояния органов-мишеней (см. табл. 1), ПМА не рецидивировали, улучшилось качество жизни пациента. Таким образом, данный клинический пример демонстрирует высокую антигипертензивную, кардио- и нефропротективную эффективность Микардис Плюс.

В настоящее время проведено много исследований, доказавших наличие нефропротективного эффекта у БРА. Однако наибольшее внимание привлек к себе телмисартан (Микардис и Микардис Плюс). Телмисартан имеет минимальную почечную экскрецию (менее 2%), отличается высоким уровнем тканевой активности, липофильностью, наивысшим среди сартанов объемом распределения в тканях, а также стойкой блокадой ангиотензина рецепторов 1-го типа (AT₁) и самым длительным периодом полувыведения (более 20 ч), что приводит к продол-

жительному и надежному контролю АД. Кроме того, телмисартан осуществляет не только селективную блокаду AT_1 -рецепторов, но также оказывает положительное влияние на γ -PPAR-рецепторы, что обуславливает дополнительные положительные метаболические эффекты (повышение чувствительности тканей к инсулину, благоприятное действие на углеводный и липидный обмен).

В программе PROTECTION (Programme of Research to show Telmisartan End-organ protection) телмисартан продемонстрировал отличный антигипертензивный эффект в течение более 24 ч при однократном приеме у пациентов высокого риска и выраженный нефропротективный эффект. Антигипертензивная часть программы включала в себя исследования PRISMA I и II, SMOOTH, ATHOS и PROBE. В исследованиях PRISMA I и II (Prospective, Randomized Investigation of the Safety and efficacy of Micardis® versus ramipril using ABPM) сравнивали влияние телмисартана 80 мг и рамиприла 10 мг на величину АД в ранние утренние часы у 1613 пациентов с 1–2-й степенью тяжести АГ в последние 6 ч перед приемом следующей дозы. В результате телмисартан лучше, чем рамиприл, контролировал АД в ранние утренние часы, и лечение им отличалось меньшей частотой развития нежелательных явлений (кашля) [15–18]. В исследовании SMOOTH (Study of Micardis in Obese/Overweight Type-2 diabetics with Hypertension) у пациентов с АГ, избыточной массой тела/ожирением и СД типа 2 фиксированная комбинация телмисартан + ГХТ (80/12,5 мг) достоверно более эффективно контролировала АД в течение всех суток, чем комбинация валсартан + ГХТ (160/12,5 мг) [19–22]. В исследовании ATHOS (A comparison of Telmisartan plus HCTZ with amlodipine plus HCTZ in Older patients with predominantly Systolic hypertension) Микардис Плюс (80/12,5 мг) достоверно лучше снижал систолическое АД (САД), чем комбинация аmlодипин + ГХТ (10/12,5 мг). Поэтому больные, лечившиеся телмисартаном, чаще достигали целевого САД по сравнению с больными, лечившимися аmlодипином (66% против 58%, $p=0,02$). Исследование ATHOS – единственное, в котором было показано преимущество терапии, основанной на БРА, по сравнению с терапией, основанной на аmlодипине, у пациентов с изолированной систолической АГ [23, 24]. И наконец, в исследовании PROBE телмисартан в дозе 40 мг и 80 мг в комбинации с ГХТ 12,5 мг продемонстрировал достоверно большее снижение как САД, так и диастолического АД (ДАД) как в течение суток, так и в последние 6 ч действия по сравнению с комбинацией лозартан (50 мг) + ГХТ (12,5 мг) [25–27]. Кроме того, в двойном слепом рандомизированном исследовании EVEREST (The Evaluation de l'Efficacité RESiduelle du Telmisartan) сравнивали эффективность и безопасность лечения телмисартаном ($n=217$) с периндоприлом ($n=218$). Исходно назначали телмисартан 40 мг или периндоприл 4 мг, затем через 6 нед у больных, не достигших целевого АД (АД < 140/90 мм рт. ст.), дозу препаратов удваивали. Удвоение дозы потребовалось 55% больных, получавших периндоприл, и 41% больных, лечившихся телмисартаном ($p=0,005$). Несмотря на более частое удвоение дозы периндоприла, эффективность телмисартана все равно была достоверно выше. В итоге большая часть больных лечившихся телмисартаном достигла целевого САД и ДАД по сравнению с группой, принимавшей периндоприл (58/46% против 46/32% соответственно; $p<0,005$ против $p<0,01$) [28].

Нефропротективная часть крупномасштабного проекта PROTECTION включала в себя исследования: INNOVATION (INcipient to OVert: Angiotensin II receptor blocker, Telmisartan, Investigation On type II diabetic Nephropathy), DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril), VIVALDI (a trial to inVestigate the efficacy of telmisartan 80 mg versus VALsartan 160 mg in hypertensive type-2 Diabetic patients with overt nephropathy), AMADEO (A trial to compare telmisartan 40 mg titrated to 80 mg versus losArtan 100 mg in hypertensive type-2 Diabetic patients with Overt nephropathy) и

TRENDY (Telmisartan versus Ramipril in renal ENdothelial Dysfunction). В этих исследованиях Микардис доказал свою способность тормозить снижение СКФ и уменьшать микро- и макропротеинурию у пациентов с АГ [29, 30]. Причем его преимущества проявились не только при сравнении с плацебо, но и при сравнении с ИАПФ и другими БРА. В исследовании INNOVATION сравнивали нефропротективную эффективность высоких и низких доз телмисартана с плацебо, DETAIL – телмисартана с эналаприлом у пациентов с СД типа 2, в течение 5 лет, VIVALDI и AMADEO – телмисартана с другими БРА (валсартаном и лозартаном соответственно) у пациентов с диабетической нефропатией, TRENDY – телмисартана с ИАПФ рамиприлом на почечную эндотелиальную дисфункцию. В этих исследованиях доказано, что лечение телмисартаном у пациентов с АГ, СД типа 2 и нефропатией обеспечивает хороший антигипертензивный и нефропротективный эффекты. В недавно завершившемся исследовании INNOVATION телмисартан замедлял развитие выраженной нефропатии у нормотензивных пациентов с СД типа 2: на фоне терапии телмисартаном МАУ уменьшалась в большей степени, чем в группе плацебо. Нормализация МАУ была достигнута у 15,5% пациентов, принимавших 40 мг телмисартана, у 19,6% пациентов, принимавших 80 мг телмисартана, и только у 1,9% пациентов из группы плацебо [31]. В исследовании DETAIL показан сопоставимый с эналаприлом нефропротективный эффект [32–35]. В исследовании VIVALDI показано, что телмисартан предотвращал прогрессирование диабетической нефропатии [36]. По результатам AMADEO, доказана большая эффективность телмисартана в уменьшении протеинурии (более чем на 30%) по сравнению с лозартаном при одинаковом антигипертензивном эффекте обоих БРА [37]. Согласно исследованию TRENDY, телмисартан у больных с диабетической нефропатией, так же как и рамиприл, улучшал функцию почечного эндотелия. Однако только телмисартан достоверно снижал почечное сосудистое сопротивление, улучшал почечный плазматок в покое и достоверно повышал уровень адипонектина – адипоцитокина, улучшающего углеводный обмен [38, 39]. Кроме того, телмисартан назначается даже пациентам с тяжелой ХПН, находящимся на гемодиализе. В исследовании ESPRIT Микардис эффективно снижал АД у пациентов с ХПН разной степени (от легкой почечной дисфункции до тяжелой, с потребностью в программном гемодиализе), при этом переносимость препарата была отличной у всех больных, независимо от выраженности нарушений функции почек [40]. После завершения исследования ESPRIT из инструкции по применению Микардиса были удалены предостережения для больных с тяжелыми нарушениями функции почек и указано, что даже у лиц, нуждающихся в гемодиализе, не требуется дополнительной коррекции дозы этого препарата. В связи с этим в настоящее время телмисартан является единственным препаратом, влияющим на РААС, который можно назначить больным АГ с тяжелой ХПН, требующей программного гемодиализа. Других ИАПФ или БРА, которые бы практически не выводились через почки, в настоящее время не существует.

Исследование ONTARGET/TRANSCEND (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized AssesmeNt Study in aCE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) логически завершает программу PROTECTION, в которой подтверждены антипротеинурическое действие телмисартана и его способность влиять на СКФ. В исследовании ONTARGET показано уменьшение протеинурии и положительное влияние на СКФ, однако исследование не было специфически направлено на оценку основных почечных точек. Субанализ исследования TRANSCEND, оценивающий почечные конечные точки [41], показал, что частота новых случаев альбуминурии была достоверно меньше при лечении телмисартаном по сравнению с плацебо (табл. 2). Среди пациентов, исходно имевших МАУ,

частота ее перехода в протеинурию также была существенно меньше в группе телмисартана, а повышение отношения альбумин/креатинин в группе плацебо встречалось чаще. Все это закономерно привело к тому, что комбинированная почечная конечная точка, включавшая в себя диализ, удвоение креатинина, МАУ или протеинурию у пациентов, лечившихся препаратом Микардис, развивалась значительно реже, чем у больных, которые не принимали телмисартан ($p=0,001$), при сопоставимом снижении АД у пациентов обеих групп (см. табл. 2). Необходимо обратить внимание, что за 5 лет наблюдения в исследовании TRANSCEND врачи вынуждены были достоверно чаще назначать такие антигипертензивные препараты, как диуретики и АК, для адекватного контроля АД пациентам группы плацебо, в то время как в группе телмисартана АД контролировалось без увеличения количества принимаемых антигипертензивных препаратов (40 и 46% по сравнению с 34 и 38% соответственно; $p<0,0001$) [42]. Помимо того, в исследованиях ONTARGET/TRANSCEND доказана способность телмисартана эффективно предотвращать риск развития ССО (нефатальные инфаркт миокарда и мозговой инсульт, сердечно-сосудистая смертность) и оказывать положительное кардиопротективное действие (уменьшение частоты новых случаев гипертрофии миокарда левого желудочка) [42].

Таким образом, лечение телмисартаном в виде монотерапии (Микардис) и фиксированной комбинации с ГХТ (Микардис Плюс) у пациентов с АГ позволяет эффективно контролировать АД с достижением его целевого уровня, обеспечить положительное кардио- и нефропротективное действие и снизить риск развития ССО и смерти от них. Широкое использование препаратов Микардис и Микардис Плюс в реальной клинической практике в качестве лекарственных средств первого выбора позволит повысить эффективность лечения АГ, уменьшит риск ССО и смертность, что иллюстрирует приведенный клинический пример.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваск. тер. и проф. 2008; Прил. 2: 7 (6).
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
3. Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, Yamagishi S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25 (1): 41–6.
4. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637–45.
5. Brunner HR. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (Suppl. 2): S13–6.
6. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
7. Galzerano D, Tammaro P, Viscovo L et al. Three-Dimensional Echocardiographic and Magnetic Resonance Assessment of the Effect of Telmisartan Compared With Carvedilol on Left Ventricular Mass. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1563–9.
8. Bakris G et al. Abstr P-65, 22nd Ann Sci Meeting of the American Society of Hypertension, Chicago, 19–22 may 2007.
9. Uchida et al. *Hypertens Res* 2004; 27: 545–50.
10. Vitale et al. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4: 6.
11. Derosa et al. *Hypertens Res* 2004; 27: 457–64.
12. Benson et al. *Hypertension* 2004; 43: 993–1002.
13. Mancini. *Am J Hypertens* 2002; 15 (Suppl. 1): 54.
14. Song JC, White CM. Olmesartan medoxomil (CS-866). An angiotensin II receptor blocker for treatment of hypertension. *Formulary* 2001; 36: 487–99.
15. Williams B, Gosse P, Lowe L, PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens* 2006; 24: 193–200.
16. Lacourcière Y, Neutel JM, Davidai G, Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2006; 19: 104–12.
17. Gosse P, Neutel JM, Schumacher H et al. The effect of telmisartan and ramipril on early morning blood pressure surge: a pooled analysis of two randomized clinical trials. *Blood Press Monit* 2007; 12: 141–7.
18. Williams B, Lacourcière Y, Schumacher H et al. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. *J Hum Hypertens* 2009; 23 (9): 610–9.
19. Sharma AM, Davidson JA, Gavin JR III, DeSousa NJ. Comparison of the antihypertensive efficacy of telmisartan/hydrochlorothiazide vs valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk overweight/obese patients with hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46: 898–9.
20. Muller JE, Stone PH, Turi ZG et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315–22.
21. Marler JR, Price TR, Clark GL et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989; 20: 473–6.
22. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
23. Staessen JA et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282: 539–46.
24. Neldam S, Edwards C, ATHOS Study Group. Telmisartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine plus hydrochlorothiazide in older patients with systolic hypertension: Results from a large ABPM study. *Am J Geriatr Cardiol* 2006; 15: 151–60.
25. Neutel JM et al. Telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. *Hypertens Res* 2005; 28: 555–63.
26. Siscovick DS et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330: 1852–7.
27. McGill JB, Reilly PA. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2001; 23: 833–50.
28. Ragot S, Ezzaber A, Meunier A et al. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (12): 865–73.
29. Redon J et al. 2004.
30. Cupisti A. et al. 2003.
31. Makino H et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1577–8.
32. Rossing K et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004; 66: 1596–605.
33. Barnett A et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–61.
34. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. *Acta Diabetol* 2005; 42 (Suppl. 1): S42–9.
35. Abbott KC, Bakris GL. What have we learned from the current trials? *Med Clin North Am* 2004; 88: 189–207.
36. Galle J, Schwedhelm E, Pimmetti S et al. Antiproteinuric effects of telmisartan versus valsartan in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008; 23 (10): 3174–83.
37. Bakris G, Burgess E, Weir M et al; on behalf of the AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 74 (3): 364–9.
38. Stehouwer CD. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction—the Hoom Study. *Kidney Int Suppl* 2004; 66: S42–4.
39. Schmieder RE, Delles C, Mimran A et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1351–6.
40. Sharma AM, Hollander A, Koster J; on behalf of the Efficacy and Safety in Patients with Renal Impairment treated with Telmisartan (ESPRIT) Study Group. Telmisartan in patients with mild/moderate hypertension and chronic kidney disease. *Clinical Nephrology* 2005; 63 (4): 250–7.
41. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M et al; on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9638): 547–53.
42. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9644): 1174–83.

Прямой ингибитор ренина алискирен: новые горизонты нефропротекции

С.В. Виллевальде, Е.А. Троицкая, Ж.Д. Кобалава
Российский университет дружбы народов, Москва

Резюме

Актуальность использования нефропротективных стратегий обусловлена возрастающей распространенностью хронической болезни почек у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом, возможностью замедления прогрессирования нефропатии при ее своевременном выявлении. Механизм действия прямого ингибитора ренина алискирена позволяет предположить высокий нефропротективный потенциал препарата. В обзоре представлены результаты экспериментальных и клинических исследований нефропротективных свойств алискирена в отношении различных патогенетических вариантов нефропатии: протеинурического (замедление гломерулосклероза) и непротеинурического (уменьшение прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза).

Ключевые слова: нефропротекция, артериальная гипертензия, сахарный диабет, прямой ингибитор ренина алискирен.

The direct renin inhibitor aliskiren: new prospects for nephroprotection

S.V. Villevalde, E.A. Troitskaya, Zh.D. Kobalava
Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

Summary. The urgency of applying nephroprotective strategies is determined by the increasing prevalence of chronic renal disease in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus and by the fact that the progression of nephropathy may be delayed in its timely detection. The mechanism of action of the direct renin inhibitor aliskiren may suggest that the drug has a high nephroprotective potential. The review presents the experimental and clinical findings of the nephroprotective properties of aliskiren against different pathogenetic types of nephropathy: proteinuric (delay in the onset of glomerulosclerosis) and nonproteinuric (reduction in the progression of tubulointerstitial fibrosis).

Keywords: nephroprotection, arterial hypertension, diabetes mellitus, direct renin inhibitor aliskiren

Сведения об авторах:

Виллевальде Светлана Вадимовна – д-р мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней РУДН, Москва

Троицкая Елена Алексеевна – клин. ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней РУДН, Москва

Кобалава Жанна Давидовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР РУДН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней РУДН, Москва

Неуклонно растет число больных с почечной недостаточностью, основными причинами которой в последние годы становятся артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), атеросклероз. Нарушение функции почек, оцененное по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурии (МАУ), ассоциировано с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1, 2]. Признавая роль маркеров функционального состояния почек для оценки сердечно-сосудистого риска и прогноза, следует рассматривать их как особую терапевтическую мишень и суррогатный критерий эффективности терапии.

Протеинурия ассоциируется с прогрессирующим повышением уровня артериального давления (АД) и снижением СКФ, риском сердечно-сосудистых и почечных исходов [3, 4]. Уменьшение выраженности протеинурии сопровождается замедлением как снижения СКФ [5], так и развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН) [6]. Наряду с этим снижение протеинурии ассоциируется с улучшением сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с диабетической нефропатией [7] и АГ [8]. Эти данные обуславливают широкое использование снижения протеинурии как суррогатного критерия нефропротекции. Наряду с этим о нефропротективной эффективности терапии свидетельствует частота удвоения сывороточного креатинина, развития ТХПН, потребности в диализе.

Существуют терапевтические возможности, позволяющие замедлить прогрессирование нарушений функции почек. Основным нефропротективным механизмом является снижение АД. Важным компонентом нефропротективной терапии служат блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Роль РААС в патогенезе нефропатии

Длительная хроническая активация РААС – главный патогенетический фактор поражения сердца и почек, явля-

ющихся основными органами-мишенями при АГ. При этом имеет значение как повышение АД, так и непосредственные негативные эффекты медиаторов РААС на эндотелий сосудов, паренхиму почек и миокард [9].

Механизм активации РААС хорошо изучен: под действием ренина ангиотензиноген переходит в ангиотензин (АТ) I, который затем превращается в АТ II с участием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [10]. Ренин является протеазой и синтезируется в виде неактивного проренина клетками юктагломерулярного аппарата (ЮГА) вокруг приносящей артериолы в почках. Активация проренина происходит как протеолитическим (в клетках ЮГА), так и непротеолитическим путем, который реализуется через взаимодействие с прорениновыми рецепторами [9, 11]. Секрецию ренина всегда провоцирует ишемия почечной ткани в условиях гиперперфузии. Интенсивность секреции ренина возрастает также при недостаточной реабсорбции натрия в почечных канальцах, гиперстимуляции почечных β_1 -адренорецепторов в условиях стойкого повышения тонуса симпатической нервной системы [10]. В настоящее время появились доказательства наличия эффектов ренина и его предшественника проренина непосредственно на органы-мишени, не связанных с каскадом РААС и осуществляющихся путем активации прорениновых рецепторов [10, 11].

Почка содержит активно функционирующую РААС в миниатюре, при этом элементы РААС можно обнаружить во всех отделах нефрона. Прорениновые рецепторы сосредоточены в мезангиальных, гладкомышечных клетках почечных артериол, собирательных трубках. Стимуляция этих рецепторов при соединении с ренином оказывает профиброгенный эффект, повышает активность ренина, запускает каскад РААС и является ключевым этапом патогенеза ренинопосредованного почечного фиброза.

Внутрипочечная клубочковая РААС непосредственно связана с развитием гломерулосклероза и потерей клу-

Таблица 1. Влияние препаратов на элементы РААС [11]

Препарат	Концентрация ренина в плазме крови	АПР	АТ I	АТ II	АТ 1–7	Альдостерон
β-Блокаторы	↓	↓	↓	↓	↓	↓
ИАПФ	↑	↑	↑	↓	↑	↓
АРА II	↑	↑	↑	↓	↑	↓
Алискирен	↑	↓	↑	↓	↑	↓
Гидрохлоротиазид	↑	↑	↑	↑	↑	↑

бочком селективной проницаемости. Мезангиальные клетки и подоциты синтезируют АТ II и альдостерон. Рецепторы АТ II 1-го типа и минералокортикоидные рецепторы также экспрессируются в мезангиоцитах и подоцитах. АТ II и альдостерон способствуют образованию белков внеклеточного матрикса, индуцируют апоптоз, нарушают упорядоченность цитоскелета подоцитов, приводя к развитию альбуминурии.

Клетки канальцев также экспрессируют все компоненты РААС, при этом синтез ренина в канальцах происходит независимо от ЮГА. Канальцевая РААС связана с развитием тубулоинтерстициального фиброза. АТ II стимулирует синтез трансформирующего фактора роста-β, провоспалительных медиаторов, активирует пролиферативные процессы, эпителиально-мезенхимальную трансформацию в клетках канальцев, непосредственно предшествующую почечному фиброзу [12].

Таким образом, в поражении почек принимают участие как системная, так и внутривисочечная РААС. Нарушение функции почек связано как с гемодинамическими эффектами, так и с ремоделированием, под которым понимают избыточное образование соединительной ткани, отложение внеклеточного матрикса, стимуляцию апоптоза, повышение активности хемотактантов, инфильтрацию тканей макрофагами и другими клетками воспаления [12]. Гистологически это проявляется гломерулосклерозом и тубулоинтерстициальным фиброзом.

Патогенетические варианты развития нефропатии

В последние годы активно обсуждается концепция протеинурического и протеинурического пути почечного повреждения [13, 14]. Представления о двух независимых путях нарушения функционального состояния почек являются сменой парадигмы о строгой стадийности развития диабетической нефропатии, включающей гиперфильтрацию, микроальбуминурическую стадию без снижения СКФ, протеинурическую стадию со снижением СКФ, почечную недостаточность [15, 16]. Традиционный взгляд не предполагает снижения СКФ на допротеинурической стадии.

Результаты исследований свидетельствуют о различных, не связанных друг с другом механизмах развития нефропатии: возможности развития макроальбуминурии при нормальной СКФ и, наоборот, снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² при нормоальбуминурии [17, 18]. В исследовании с использованием методики «золотого стандарта» определения СКФ (^{99m}Tc-DTPA) нормоальбуминурическая почечная недостаточность выявлялась у 23% пациентов с СД типа 2 даже после учета терапии блокаторами РААС [19]. Развитие почечной недостаточности в отсутствие альбуминурии и ретинопатии у больных СД типа 2 также продемонстрировано в популяционном исследовании NHANES III [20]. У нормоальбуминурических пациентов с СД типа 2 (возраст 60–79 лет) частота СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² составила 34%, а СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² – 47%. При интерпретации данных этого исследования следует подчеркнуть, что терапия блокаторами РААС не принималась во внимание. В популяции потомков участников Фрамингемского исследования обнаружена диссоциация между сниженной СКФ и МАУ, но каждый из этих показателей был предиктором негативного сердечно-сосудистого прогноза [21].

МАУ является общепризнанным маркером генерализованной эндотелиальной дисфункции, свидетельствует о структурно-функциональном нарушении клубочкового аппарата почек [1]. Патогенез неальбуминурического пути развития нефропатии остается неясным. При отсутствии морфологических данных многие гипотезы носят спекулятивный характер. В частности, предполагалось, что снижение СКФ у нормоальбуминурических пациентов развивается вследствие атеросклеротического поражения внутривисочечных артерий в отличие от хорошо известной гломерулосклерозии у больных со сниженной СКФ в сочетании с альбуминурией. Однако в исследовании с использованием дуплексного сканирования почечных артерий показано, что нормоальбуминурическое снижение СКФ у больных СД типа 2 не связано с изменением индекса резистентности почечных артерий и внутривисочечной васкулопатией [22].

Обсуждается роль мочевой кислоты и фактора некроза опухоли (ФНО-α) в патогенезе протеинурической нефропатии у пациентов с СД [23]. Возможная роль воспалительных цитокинов, в частности ФНО-α, в патогенезе протеинурической нефропатии подтверждается рядом клинических исследований [24, 25]. Экспериментальные данные также свидетельствуют о роли ФНО-α в развитии тубулоинтерстициального фиброза [26]. Определение механизмов протеинурической нефропатии важно для выбора и оценки эффективности нефропротективных стратегий.

Определение МАУ и расчет СКФ позволяют идентифицировать больных с патогенетически разным поражением почек, отражают протеинурический и протеинурический механизмы прогрессирования нефропатии при АГ с и без СД. Независимое значение МАУ и СКФ делает необходимым поиск нефропротективных стратегий, эффективных в отношении не только замедления прогрессирования протеинурии, но и интерстициального повреждения, сопровождающегося снижением СКФ.

Блокада РААС – неотъемлемый компонент нефропротективной терапии

В крупных исследованиях доказан нефропротективный эффект ингибирования РААС независимо от наличия у пациентов СД [27]. До недавнего времени основными блокаторами РААС являлись ингибиторы АПФ (ИАПФ), антагонисты рецепторов АТ II (АРА II), антагонисты минералокортикоидов и, реже, β-блокаторы. Каждый из этих классов препаратов действует на определенный уровень каскада РААС, в связи с чем монотерапия приводит лишь к его частичной блокаде [27].

В проспективных рандомизированных исследованиях было показано, что комбинированная терапия блокаторами РААС замедляет прогрессирование нефропатии. В исследовании COOPERATE (Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease) [28] сравнивали эффективность и безопасность трандолаприла и лозартана в режимах монотерапии и в комбинации среди пациентов с недиабетической нефропатией. Первичной конечной точкой было удвоение сывороточного креатинина. Исследование показало, что комбинация ИАПФ и АРА II безопасно замедляет прогрессирование недиабетической нефропатии.

Таблица 2. Органопротективные эффекты алискирена [9]

Орган	Эффект	Доказательство
Сердце	Регресс ГЛЖ Снижение МНУП у пациентов с ХСН	ALLAY [44] ALOFT [45]
Аорта	Регресс атеросклероза у животных	[46]
Почки	Уменьшение альбуминурии Улучшение почечного плазмотока Замедление тубулоинтерстициального фиброза	AVOID [47] [48–50] [51]
Резистивные сосуды	Снижение АД	

Примечание. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, МНУП – мозговой натрийуретический пептид, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ALLAY – ALiskiren in Left Ventricular Hypertrophy, ALOFT – ALiskiren Observation of heart Failure Treatment study, AVOID – Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes.

В исследовании CALM (the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study) у пациентов с СД типа 2, АГ и МАУ комбинированная терапия субмаксимальными дозами кандесартана и лизиноприла оказалась более эффективной в отношении снижения АД (различия в снижении систолического и диастолического АД составили 10 и 6 мм рт. ст. соответственно), чем монотерапия каждым из блокаторов РААС [29]. Однако нефропротективные преимущества комбинированной терапии ИАПФ и сартаном не были подтверждены.

Безопасность таких комбинаций вызывает много вопросов. Результаты исследования ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) показали, что комбинация ИАПФ и АРА II чаще монотерапии приводила к развитию артериальной гипотензии и гиперкалиемии, а также ассоциировалась с ростом частоты начала программного гемодиализа и удвоения сывороточного креатинина у больных группы высокого риска поражения органов-мишеней [30].

В настоящее время отсутствует стратегия, способная предотвратить или остановить прогрессирование нефропатии до стадии ТХПН. Во многих исследованиях наблюдается прогрессирование нефропатии, несмотря на терапию ИАПФ или АРА II. Возможно, недостаточная нефропротективная эффективность ИАПФ и АРА II связана с сохраняющейся на фоне их приема активностью внутрипочечной РААС.

Наличие альтернативных путей активации РААС (химазных и дипептидазных путей образования АТ II) частично объясняет так называемый феномен ускользания альдостерона у 10–53% пациентов, получающих ИАПФ или АРА II, при этом применение антагонистов альдостерона приводит к повышению АТ II [27, 31]. ИАПФ и АРА II стимулируют продукцию ренина почками по механизму нарушения нормально функционирующей отрицательной обратной связи. В результате избыточное количество ренина восстанавливает исходный уровень АТ II уже через 6 мес (феномен ускользания АТ II) [32].

Перспективным альтернативным путем блокады РААС является прямое ингибирование ренина. Прямые ингибиторы ренина могут стать неотъемлемой составляющей антигипертензивной терапии при состояниях, связанных с увеличением концентрации проренина в плазме крови и отличающихся высоким риском поражения органов-мишеней [33]. Первым препаратом этой группы, эффективность которого была подтверждена в контролируемых клинических исследованиях, является алискирен, появившийся на рынке лекарственных препаратов в 2007 г. Алискирен – конкурентный ингибитор ренина, связывающийся с его активным центром и тем самым блокирующий его протеолитическую активность [10].

Блокада РААС в ее начальной точке приводит к значительному снижению активности ренина в плазме (АРП), АТ II и альдостерона (табл. 1). Блокируя РААС в начальной точке, прямые ингибиторы ренина должны обеспечивать эффективный контроль над АГ, нивелируя эффекты нарушений обратной связи, наблюдающиеся при приеме

ИАПФ и АРА II [10]. Существуют доказательства эффективности алискирена в преодолении феномена ускользания АТ II и альдостерона. Блокада РААС на фоне приема алискирена осуществляется по двум основным путям: во-первых, за счет связывания с активным центром ренина и проренина и, во-вторых, за счет подавления экспрессии прорениновых рецепторов в почках [10, 12].

Исследование с участием здоровых добровольцев выявило значительное снижение АРП и концентрации АТ I и II, а также содержания альдостерона в плазме крови и его экскреции с мочой на фоне приема алискирена, в то время как АРА II приводили к повышению этих показателей. Комбинация алискирена и АРА II нейтрализовала этот эффект. Среднее АД снижалось одинаково во всех группах. Применение алискирена у пациентов с АГ и СД приводило к значительному снижению АРП по сравнению с терапией ИАПФ и АРА, которая значительно ее увеличивала [10].

Антигипертензивная эффективность алискирена

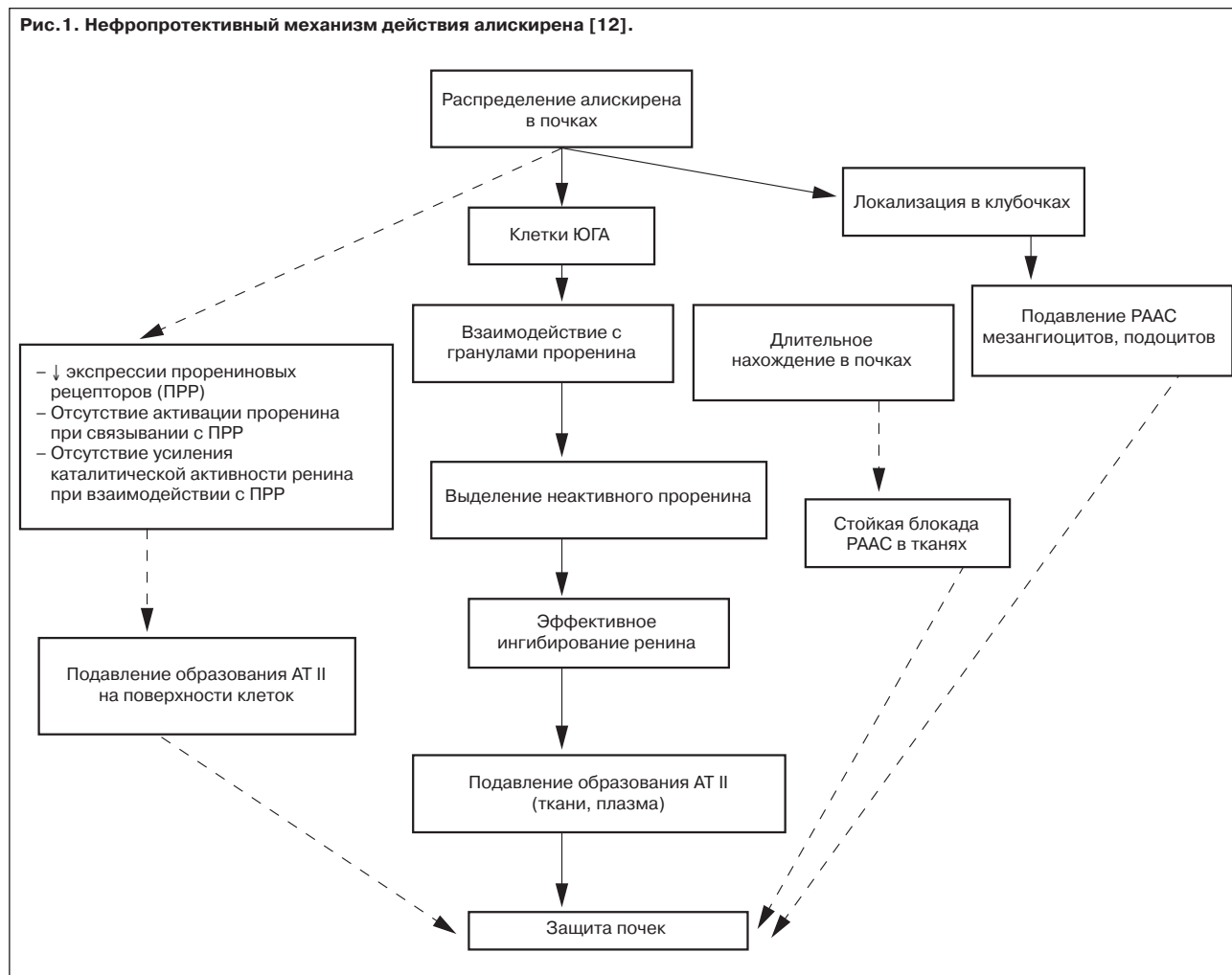
Антигипертензивная эффективность алискирена доказана в различных исследованиях в широкой популяции пациентов независимо от возраста, пола и расовой принадлежности. Препарат обладает дозозависимым антигипертензивным эффектом, значительно снижая систолическое и диастолическое АД при применении в суточной дозе до 300 мг [10, 34]. Алискирен эффективно снижает АД как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами других классов. Комбинация алискирена с другими антигипертензивными препаратами помогает достичь целевого АД при неэффективности монотерапии.

Объединенный анализ плацебо-контролируемых клинических исследований, включавших 8481 больного, показал, что прием алискирена в дозе 150 или 300 мг/сут приводил к снижению систолического АД на 12,5 и 15,2 мм рт. ст. соответственно в сравнении со снижением на 5,9 мм рт. ст. у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,0001$). Диастолическое АД снижалось на 10,1 и 11,8 мм рт. ст. в подгруппах алискирена 150 и 300 мг/сут соответственно против 6,2 мм рт. ст. в подгруппе плацебо ($p < 0,0001$) [35]. Выполнен метаанализ 6 плацебо-контролируемых исследований с участием 3694 пациентов. Продемонстрирована сопоставимость антигипертензивного эффекта алискирена и ИАПФ или АРА II в аналогичных исследованиях [27].

Антигипертензивный эффект алискирена подтвержден в сравнительных исследованиях с антигипертензивными препаратами других классов: показано, что антигипертензивная эффективность алискирена сопоставима с ирбесартаном, лозартаном, валсартаном и, возможно, несколько превосходит ИАПФ. При анализе подгруппы пациентов с АГ 2-й степени в ряде исследований (АГ, АГ+СД, пожилые пациенты) выявлено достоверно более выраженное снижение АД на фоне терапии алискиреном в сравнении с рамиприлом [36–38].

В сравнительном исследовании у больных АГ ($n = 1124$) показано, что алискирен приводил к более выраженному

Рис. 1. Нефропротективный механизм действия алискирена [12].



снижению АД, чем гидрохлоротиазид (-17,4/-12,2 мм рт. ст. против -14,7/-10,3 мм рт. ст.; $p < 0,001$) [34]. У 837 пациентов с АГ и СД продемонстрировано, что монотерапия алискиреном в большей степени снижала систолическое АД, чем монотерапия рамиприлом, и не уступала рамиприлу в отношении снижения диастолического АД [36]. Исследование у 183 пациентов с тяжелой АГ показало сопоставимую эффективность алискирена и лизиноприла. При этом алискирен стойко снижал АРП [39].

В исследовании у больных мягкой и умеренной АГ ($n=652$) алискирен значительно снижал АД в сравнении с плацебо. Антигипертензивная эффективность алискирена 150 мг была сопоставима с ирбесартаном 150 мг. Контроль АД был достигнут у 37,8, 50 и 20,8% пациентов, принимавших 150 и 300 мг алискирена и плацебо соответственно. Сходные результаты были получены при сравнении различных режимов терапии алискирена с валсартаном и лозартаном. При этом антигипертензивная эффективность алискирена была сопоставима с АРА II или слегка превосходила их. Все дозы алискирена хорошо переносились [40].

Оценена антигипертензивная эффективность и безопасность комбинированной терапии алискирена с другими блокаторами РААС. В исследовании S.Oparil и соавт. сравнивали эффективность комбинации алискирена 150 мг и валсартана 160 мг с монотерапией этими препаратами и плацебо. Комбинированная терапия приводила к дополнительному снижению АД на 4,2/3,2 мм рт. ст. при сравнении с монотерапией алискиреном и на 4,4/2,5 мм рт. ст. по сравнению с монотерапией валсартаном. У пациентов с низкой АРП аналогичные дозы алискирена снижали АД не более чем на 10 мм рт. ст. [41]. Результаты другого крупного исследования, проведенного S.Oparil и соавт., показали значительную антигипертензивную эф-

фективность алискирена 300 мг в комбинации с валсартаном 320 мг. При этом у пациентов с высоким или средним уровнем АРП применение алискирена приводило к более значительному снижению АД. Исследование показало хорошую переносимость этих схем лечения. Во всех группах частота нежелательных явлений, в том числе и почечных, оказалась примерно одинаковой [41].

Сходные результаты были получены в исследованиях, сравнивавших монотерапию алискиреном и рамиприлом с их комбинацией [36], алискиреном и амлодипином в режимах монотерапии и комбинированной терапии [42, 43]. Таким образом, антигипертензивная эффективность алискирена при монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами доказана во многих исследованиях.

Нефропротективные свойства алискирена

Антигипертензивное действие алискирена сопровождается органопротективными эффектами, изученными в экспериментальных и клинических исследованиях (табл. 2).

Перспективы применения алискирена с целью торможения повреждения почек определяются его механизмом действия и хорошей переносимостью. Поскольку экскреция алискирена происходит преимущественно с желчью, а не с мочой, он сохраняет свою эффективность и не приводит к дальнейшему ухудшению почечной функции у больных со стойким снижением СКФ.

Блокада ренина приводит к снижению АТ I-образующей активности ренина и проренина на прорениновых рецепторах в почках, в связи с чем прямые ингибиторы могут иметь преимущество перед ИАПФ и АРА II в отношении нефропротекции [10, 12]. Доказано, что алискирен уменьшает экспрессию почечного кортикального трансформирующего фактора роста и коллагена-1. Существует

теория, согласно которой алискирен способен проникать непосредственно в юкстагломерулярные клетки и внутриклеточно ингибировать образование ренина, еще до его попадания в кровоток [12]. Исследование D.Feldman и соавт. продемонстрировало высокую активность алискирена в почечных клубочках и мелких почечных сосудах [12]. Предполагается следующий механизм реализации нефропротективных эффектов алискирена (рис. 1).

Экспериментальные модели изучения нефропротективных свойств алискирена

Первые данные о нефропротективных эффектах алискирена были получены в исследованиях экспериментальных моделей клеточных культур и животных. В культурах мезангиальных клеток и подоцитов алискирен значительно снижал активность РААС [50]. D.Feldman и соавт. исследовали особенности распределения алискирена в почках и его протективные свойства на трансгенных моделях крыс с АГ и СД. Было показано, что алискирен дозозависимо снижал АД, нормализовал уровень цистатина С (одного из маркеров повреждения почечной ткани), предотвращал прогрессирование МАУ, снижал содержание маркера канальцевого повреждения NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), предотвращал развитие фиброза. Кроме того, алискирен уменьшал почечную экспрессию прорениновых рецепторов. Все крысы, получавшие алискирен, были живы к концу исследования, в то время как в параллельной группе смертность достигла 58% [12].

В сравнительном исследовании алискирена и периндоприла на модели крыс с СД было продемонстрировано, что алискирен не уступал периндоприлу в уменьшении альбуминурии и гломерулосклероза и превосходил его в отношении замедления развития тубулоинтерстициального фиброза [51]. В другом исследовании среди трансгенных моделей крыс сравнивали алискирен и валсартан. Оба препарата одинаково снижали АД, уровень альбуминурии и сывороточного креатинина. В аналогичном сравнительном исследовании алискирена и лозартана оба препарата одинаково уменьшали альбуминурию и экспрессию маркеров воспаления в почках. Применение алискирена ассоциировалось со снижением активности молекул адгезии, улучшением эндотелиальной функции. Кроме того, его прием способствовал уменьшению толщины стенки левого желудочка и замедлял его гипертрофию [52].

Таким образом, на моделях трансгенных животных алискирен доказал свою нефропротективную эффективность в отношении различных патогенетических вариантов нефропатии: протеинурического (замедление гломерулосклероза) и непротеинурического (уменьшение прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза).

Клинические исследования нефропротективных эффектов алискирена

В исследовании N.Fisher и соавт. у здоровых добровольцев продемонстрировано дозозависимое, сохраняв-

шееся в течение 48 ч после однократного приема алискирена, увеличение почечного плазматочка, являющегося маркером активности внутрипочечной РААС. Пик увеличения почечного плазматочка на фоне приема алискирена был значительно больше наблюдаемого на фоне приема каптоприла и кандесартана [48, 49].

В клиническом исследовании AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) оценивали нефропротективный эффект алискирена у пациентов с СД 2 типа, АГ и нефропатией, получающих максимально рекомендуемую дозу АРА II лозартана и оптимальную антигипертензивную терапию [47]. В многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование включены 599 пациентов в возрасте от 18 до 85 лет. Нефропатию определяли как отношение альбумин/креатинин (А/Кр) в утренней порции мочи более 300 или 200 мг/г у пациентов, получающих терапию блокаторами РААС. Не включали пациентов с недиабетической нефропатией, уровнем А/Кр > 3500 мг/г, расчетной СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², хронической инфекцией мочевыводящих путей, уровнем калия сыворотки выше 5,1 ммоль/л на момент рандомизации, неконтролируемой АГ, анамнезом сердечно-сосуди-

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. Алискирен. 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. **Предосторожности.** Не рекомендуется одновременное применение с циклоспорином. Расилез не следует назначать при беременности и женщинам, планирующим зачать ребенка. 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 фуросемидом должно осуществляться под медицинским наблюдением в связи со снижением максимальной концентрации (С_{max}) фуросемида на 49%. Совместное применение с кетоконазолом, atorvastатином и верапамилом увеличивает С_{max} Расилеза не более, чем в 2 раза, что соответствует двойной терапевтической дозе, которая была признана безопасной в контролируемых клинических исследованиях. Т.е. изменения дозы Расилеза при совместном применении с кетоконазолом, atorvastатином и верапамилом не требуются. Не рекомендуется применять Расилез 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): **Применение для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению. **НОВАТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАТИС 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;8:190-1986. 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 «НОВАТИС ФАРМА»
115035, РОССИЯ, Москва, Садовническая ул., д. 82, стр. 2

Регистрационное удостоверение. ЛСР-003813/08
На правах рекламы

Таблица 3. Исходные данные и результаты исследования AVOID [47]

Показатель	Группа Алискирена (n=301)	Группа плацебо (n=298)	p
Возраст, годы	59,8±9,6	61,8±9,6	0,009
Длительность СД, годы	13,2±8,4	14,9±8,7	0,02
Гликированный гемоглобин, %	8,0±1,4	7,9±1,4	0,16
Исходное АД, мм рт. ст.	135±12/78±8	134±12/77±9	0,38/0,18
СКФ _{MDRD} , мл/мин/1,73 м ²	68,5±25,7	66,8±24,5	0,41
А/Кр мочи исходно*, мг/г	513 (463–569)	553 (502–609)	0,29
Пациенты со снижением А/Кр мочи >50%, %	24,7	12,5	<0,001
Снижение СКФ за 6 мес*, мл/мин/1,73 м ²	2,4 (1,1–3,7)	3,8 (2,5–5,1)	0,07
Гиперкалиемия >6 ммоль/л, %	4,7	1,7	0,06

Примечание. Данные представлены в виде M±SD, *геометрическое среднее ± 95% ДИ.

стых событий в предшествующие 6 мес. Первичной конечной точкой было уменьшение отношения А/Кр в утренней порции мочи через 6 мес терапии.

Периоду рандомизации предшествовал 3-месячный вводный период открытого лечения лозартаном 100 мг/сут и подбора оптимальной антигипертензивной терапии с целью достижения уровня АД<130/80 мм рт. ст. Затем пациенты были рандомизированы в группы лечения алискиреном (150 мг/сут в течение 3 мес с повышением дозы до 300 мг/сут на следующие 3 мес) или плацебо в добавление к лозартану и антигипертензивной терапии. Разрешалось использование любых классов антигипертензивных препаратов, кроме блокаторов РААС, пациенты продолжали получать ранее назначенную гипогликемическую и гиполипидемическую терапию, аспирин. Исходно группы не различались по основным характеристикам, сопутствующей терапии (табл. 3). Пациенты в группе плацебо были несколько старше и имели большую длительность СД в сравнении с группой алискирена.

В конце периода наблюдения отмечены недостоверные различия между группами по уровню АД: систолическое АД на 2 мм рт. ст. ($p=0,07$) и диастолическое АД на 1 мм рт. ст. ($p=0,08$) ниже в группе алискирена в сравнении с группой плацебо. Лечение алискиреном 150 мг/сут в течение 3 мес в сравнении с плацебо сопровождалось снижением уровня А/Кр в моче на 11% (95% доверительный интервал – ДИ – 2–20; $p=0,02$). К 24-й неделе лечения алискирен 300 мг/сут в сравнении с плацебо приводил к снижению отношения А/Кр в моче на 20% (95% ДИ 9–30; $p<0,001$). После приведения по различиям в динамике систолического АД снижение уровня А/Кр в моче составило 18% (95% ДИ 7–28; $p=0,002$). Снижение отношения А/Кр в моче на 50% и более достигнуто у большего числа пациентов в группе алискирена в сравнении с плацебо (24,7 и 12,5% соответственно; $p<0,001$). Не выявлено различий в исходных характеристиках пациентов с достижением более 50% снижения альбуминурии и менее выраженного ответа. Различия между группами по средней скорости снижения расчетной СКФ за 6 мес были недостоверны: 2,4 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 1,1–3,7) в группе алискирена и 3,8 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 2,5–5,1) в группе плацебо ($p=0,07$).

В исследовании AVOID также оценивали безопасность двойной блокады РААС прямым ингибитором ренина и АРА II. Не выявлено различий по общему количеству нежелательных явлений в группах алискирена и плацебо (66,8 и 67,1% соответственно).

Гиперкалиемия зарегистрирована у 5% пациентов в группе алискирена и 5,7% в группе плацебо. По крайней мере 14 (4,7%) пациентов в группе алискирена имели хотя бы одно значение калия сыворотки 6,0 ммоль/л и более против 5 (1,7%) пациентов в группе плацебо. При этом 9 из 14 пациентов в группе алискирена исходно имели уровень калия, соответствующий критериям исключения из исследования, и 3 из них были исключены после получения лабораторных результатов. Еще 1 пациент был исключен из исследования в связи с повторной гиперкалиемией 6,3 ммоль/л. Только половина пациентов из 2 групп лечения с зарегистрированной хотя бы однажды гипер-

калиемией более 6,0 ммоль/л ($n=16$) получала терапию диуретиком.

Таким образом, в исследовании AVOID продемонстрирована способность алискирена 300 мг/сут снижать протеинурию у пациентов с АГ, СД типа 2 и протеинурией, уже получающих рекомендуемую максимальную нефропротективную дозу лозартана и оптимальную антигипертензивную терапию. Более того, 50% снижение альбуминурии наблюдали в 2 раза чаще в группе терапии алискиреном 300 мг/сут в сравнении с плацебо. Отмечена тенденция к более медленному снижению расчетной СКФ в группе алискирена в сравнении с плацебо. Результаты исследования свидетельствуют об АД-независимом нефропротективном эффекте алискирена, поскольку различия между группами по уровню АД были статистически недостоверны, а приведение результатов по этим различиям не оказывало влияния на выраженность и достоверность снижения альбуминурии.

В двойном слепом рандомизированном исследовании F.Persson и соавт. [53] у 24 пациентов с СД типа 2, АГ и альбуминурией (>30 мг/сут) сравнивали алискирен 300 мг/сут и ирбесартан 300 мг/сут. Пациенты получали алискирен, ирбесартан, их комбинацию или плацебо. Первичной конечной точкой являлось изменение альбуминурии. В группе алискирена отмечено снижение первичной точки на 48% (95% ДИ 27–62; $p<0,001$) по сравнению с плацебо. При этом не было выявлено существенных отличий по первичной точке при сравнении алискирена с ирбесартаном. Комбинированная терапия алискиреном и ирбесартаном уменьшала первичную точку на 71%. Оба режима монотерапии значимо снижали уровень С-реактивного белка (СРБ) и межклеточных молекул адгезии. Таким образом, исследование показало сопоставимость алискирена и максимальных доз ирбесартана в отношении уменьшения альбуминурии и СРБ. Комбинированная терапия алискиреном и ирбесартаном улучшала нефропротективный эффект по сравнению с режимами монотерапии.

Таким образом, прямые ингибиторы ренина уменьшают альбуминурию, особенно при комбинации их с АРА II, при которой, возможно, достигается блокада РААС, необходимая для устранения генерализованной и локальной (почечной) эндотелиальной дисфункции.

Нефропротективный потенциал алискирена: открытые вопросы и перспективы исследования

В настоящее время продолжается ряд крупных исследований, в которых изучается эффективность алискирена в профилактике и уменьшении поражения органов-мишеней. Международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ALTITUDE (ALiskiren Trial in Type 2 diabetes Using Cardio-Renal End-points) среди 8600 пациентов с СД должно показать: действительно ли двойная блокада РААС алискиреном и ИАПФ или АРА II способна снизить заболеваемость и смертность у пациентов высокого риска с диабетической нефропатией? В исследование включены пациенты с СД типа 2 в возрасте 35 лет и старше, имеющие повышенный риск развития макро- и микрососудистых осложнений.

Выделены 3 категории пациентов высокого риска: имеющие соотношение А/Кр мочи ≥ 200 мг/г; пациенты с соотношением А/Кр ≥ 20 – <200 мг/г и СКФ ≥ 30 – <60 мл/мин/1,73 м² и пациенты с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний и СКФ ≥ 30 – <60 мл/мин/1,73 м², независимо от наличия МАУ. Пациенты получают алискирен 300 мг или плацебо в дополнение к стандартной терапии с обязательным включением ИАПФ или АРА II. Первичной конечной точкой является время до первого сердечно-сосудистого или почечного события (смерть, реанимация, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности, начало ТХПН или удвоение сывороточного креатинина). Предполагаемая продолжительность исследования – 4 года [54].

Необходимо изучение долгосрочной терапии комбинацией алискирена с другими блокаторами РААС. В то же время именно в нефрологии агрессивная блокада РААС с помощью одновременно применяемых нескольких классов лекарственных препаратов может оказаться особенно эффективной с точки зрения предупреждения терминальной почечной недостаточности.

Опыт применения алискирена у пациентов с различной степенью ухудшения фильтрационной функции почек свидетельствует, что прямой ингибитор ренина не кумулируется даже при выраженном снижении СКФ; эти свойства не меняются и после добавления АРА II. Эти данные могут быть интерпретированы в пользу того, что комбинация алискирена и АРА II может применяться и при ХПН [33].

Важность оценки эффективности и безопасности комбинации алискирена и других блокаторов РААС обусловлена необходимостью устранения увеличения плазменной активности ренина по закону нарушенной отрицательной обратной связи, наблюдающихся при применении ИАПФ и АРА II.

Заключение

Алискирен – первый зарегистрированный, доступный для применения прямой ингибитор ренина. Многие исследования доказали, что по своим антигипертензивным свойствам алискирен не уступает эквивалентным дозам ИАПФ, АРА II и диуретиков. Комбинация алискирена с препаратами других групп приводила к более выраженному снижению АД, чем монотерапия. В отличие от ИАПФ и АРА II алискирен стойко снижает уровень АТ II и АРП у здоровых добровольцев и пациентов с АГ и ее осложнениями.

Результаты многочисленных исследований на экспериментальных моделях нефропатии свидетельствуют о нефропротективном потенциале алискирена. Результаты недавно опубликованного исследования AVOID [47] продемонстрировали независимое от уровня АД уменьшение выраженности протеинурии у пациентов с диабетической нефропатией на фоне комбинированной терапии алискиреном и лозартаном. Ограничением данного исследования является краткосрочность наблюдения и оценка только степени альбуминурии в качестве суррогатной конечной точки без изучения влияния алискирена на прогрессирование хронической болезни почек до стадии ТХПН и удвоение сывороточного креатинина. Поскольку исследование AVOID не ответило на вопрос: действительно ли комбинация лозартана и алискирена более эффективна, чем комбинация АРА II и ИАПФ, необходимо изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии алискиреном и другими блокаторами РААС [10]. Представляет интерес изучение комбинации алискирена со спиронолактоном с целью более полной блокады альдостерона.

Таким образом, актуальны следующие направления изучения нефропротективного потенциала прямого ингибитора ренина алискирена:

- сравнение нефропротективных свойств монотерапии алискиреном и ИАПФ или АРА II;

- подтверждение дополнительного нефропротективного эффекта при добавлении алискирена к традиционной терапии нефропатии, как было показано в исследовании AVOID;
- изучение долгосрочной эффективности и безопасности комбинации ИАПФ и АРА II с алискиреном и β -блокаторами или антагонистами альдостерона.

Алискирен является высокоэффективным антигипертензивным препаратом, обладающим нефропротективными свойствами. Экспериментальные данные предполагают наличие более выраженного нефропротективного потенциала по сравнению с другими блокаторами РААС. Эти результаты требуют подтверждения в крупных хорошо спланированных текущих исследований с оценкой основных почечных конечных точек.

Литература

1. Мухин НА, Фомин ВВ, Моисеев СВ. Микроальбуминурия – универсальный маркер неблагоприятного прогноза. *Клини. мед.* 2008; 11: 4–9.
2. Мухин НА. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. *Тер. арх.* 2007; 6: 5–10.
3. 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.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
5. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving H-H. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 511–6.
6. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309–20.
7. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921–7.
8. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 198–202.
9. Pimenta E, Oparil S. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensives with multiple risk factors. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 459–64.
10. Wiggins KJ, Kelly DJ. Aliskiren: a novel renoprotective agent or simply an alternative to ACE inhibitors? *Kidney Int* 2009; 76 (1): 23–31.
11. Sureshkumar KK. Renin inhibition with aliskiren in hypertension: focus on aliskiren/hydrochlorothiazide combination therapy. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (6): 1205–20.
12. Feldman DL. New insights into the renoprotective actions of the renin inhibitor aliskiren in experimental renal disease. *Hypertens Res* 2010; 33: 279–87.
13. Jerums C, Premaratne E, Panagiotopoulos S et al. New and old markers of progression of diabetic nephropathy. *Diabet Res Clin Pract* 2008; 82 (Suppl. 1): S30–7.
14. MacIsaac RJ, Jerums G. Albuminuric and non-albuminuric pathways to renal impairment in diabetes. *Minerva Endocrinol* 2005; 30 (3): 161–77.
15. Мухин НА, Тареева ИЕ, Шилов ЕМ, Козловская ЛВ. Диагностика и лечение болезней почек. М: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
16. Mogensen CE. Twelve shifting paradigms in diabetic renal disease and hypertension diabetes research and clinical practice. *Diabet Res Clin Pract* 2008; 82 (Suppl. 1): 2–9.
17. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C et al. Normoalbuminuric renal-insufficient diabetic patients: a lower-risk group. *Diabet Care* 2007; 30 (8): 2034–9.
18. Yokoyama H, Sone H, Oishi M et al. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (4): 1212–9.
19. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabet Care* 2004; 27: 195–200.
20. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF et al. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2002; 61 (6): 2165–75.

21. Foster MC, Hwang SL, Larson MG et al. Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate: associations between cardiovascular disease risk factors and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1386–92.
22. MacIsaac R, Panagiotopoulos S, McNeil K et al. Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? *Diabet Care* 2006; 29: 1560–6.
23. Mazzali M, Kanellis I, Han L et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: 991–7.
24. Navarro J, Mora-Fernandez C. The role of TNF- α in diabetic nephropathy: pathogenic and therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 441–50.
25. Niewczas M, Ficociello L, Johnson A et al. Serum concentrations of markers of TNF α and Fas-mediated pathways and renal function in non-proteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (1): 62–70.
26. Kumar D, Robertson S, Burns K. Evidence of apoptosis in human diabetic kidney. *Mol Cell Biochem* 2004; 259: 67–70.
27. Peixoto AJ, Orias M. Is there a role for direct renin inhibitors in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 397–403.
28. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE). *Lancet* 2003; 361 (9352): 117–24.
29. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321 (7274): 1440–4.
30. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril or both in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9638): 547–53.
31. Bombardier AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3 (9): 486–92.
32. Yasmin P, Gusbeth-Tatomir P, Covic A, Goldsmith D. Direct renin inhibitors: ONTARGET for success? *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 341–55.
33. Чазова И.Е., Фомин В.В., Пальцева Е.М. Прямой ингибитор ренина алискирен – новые возможности защиты почек при артериальной гипертензии. *Клини. нефрол.* 2009; 1: 44–9.
34. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J et al. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren, a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation* 2009; 27; 119 (3): 371–3.
35. Dablot B, Anderson DR, Arora V et al. Aliskiren, a direct renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy and excellent tolerability independent of age or gender in patients with hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9 (Suppl. A): A157.
36. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C 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 (4): 190–200.
37. Gradman AH, Kad R. Renin inhibition in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 519–28.
38. Andersen K. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens* 2008; 26: 589–99.
39. Strasser RH, Puig JG, Farsang C et al. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21 (10): 766–9.
40. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 1; 111 (8): 1012–8.
41. Oparil S, Yarows SA, Patel S et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370 (9583): 221–9.
42. Drummond W, Munger MA, Rafique Essop M et al. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9 (10): 742–50.
43. Duprez DA, Munger MA, Botha J et al. The AGELESS Study: the effect of aliskiren vs ramipril alone or in combination with hydrochlorothiazide and amlodipine in patients 65 years of age with systolic hypertension. Abstract 4423. *Circulation* 2008; 118: S886–7.
44. ALLAY Trial Investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009; 119: 530–7.
45. Recio-Mayoral A, Kaski JC, McMurray JJ et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress in Vienna, 2007: PROSPECT, EVEREST, ARISE, ALOFT, FINESSE, Prague-8, CARESS in MI and ACUTY. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21 (6): 459–65.
46. Lu H, Rateri DL, Feldman DL et al. Renin inhibition reduces hypercholesterolemia – induced atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 984–93.
47. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–46.
48. Lansang MC, Osei SY, Price DA et al. Renal hemodynamic and hormonal responses to the angiotensin II antagonist candesartan. *Hypertension* 2000; 36: 834–8.
49. Fisher N, Allan D, Kijor I et al. Responses to converting enzyme and renin inhibition. Role of Angiotensin II in human. *Hypertension* 1994; 23: 44–51.
50. Carey RM. Antihypertensive and renoprotective mechanisms of renin inhibition in diabetic rats. *Hypertension* 2008; 52 (1): 63–4.
51. Kelly DJ, Zhang Y, Moe G et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia* 2007; 50: 2398–404.
52. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46: 569–76.
53. Persson F, Rossing P, Reinhard H et al. Renoprotective effects of direct renin inhibition compared to and in combination with maximum recommended dose of irbesartan in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Kidney Int* 2008; 73: 1419–25.
54. Parving HH, Brenner B, McMurray JJV et al. Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (5): 1663–71.

— * —