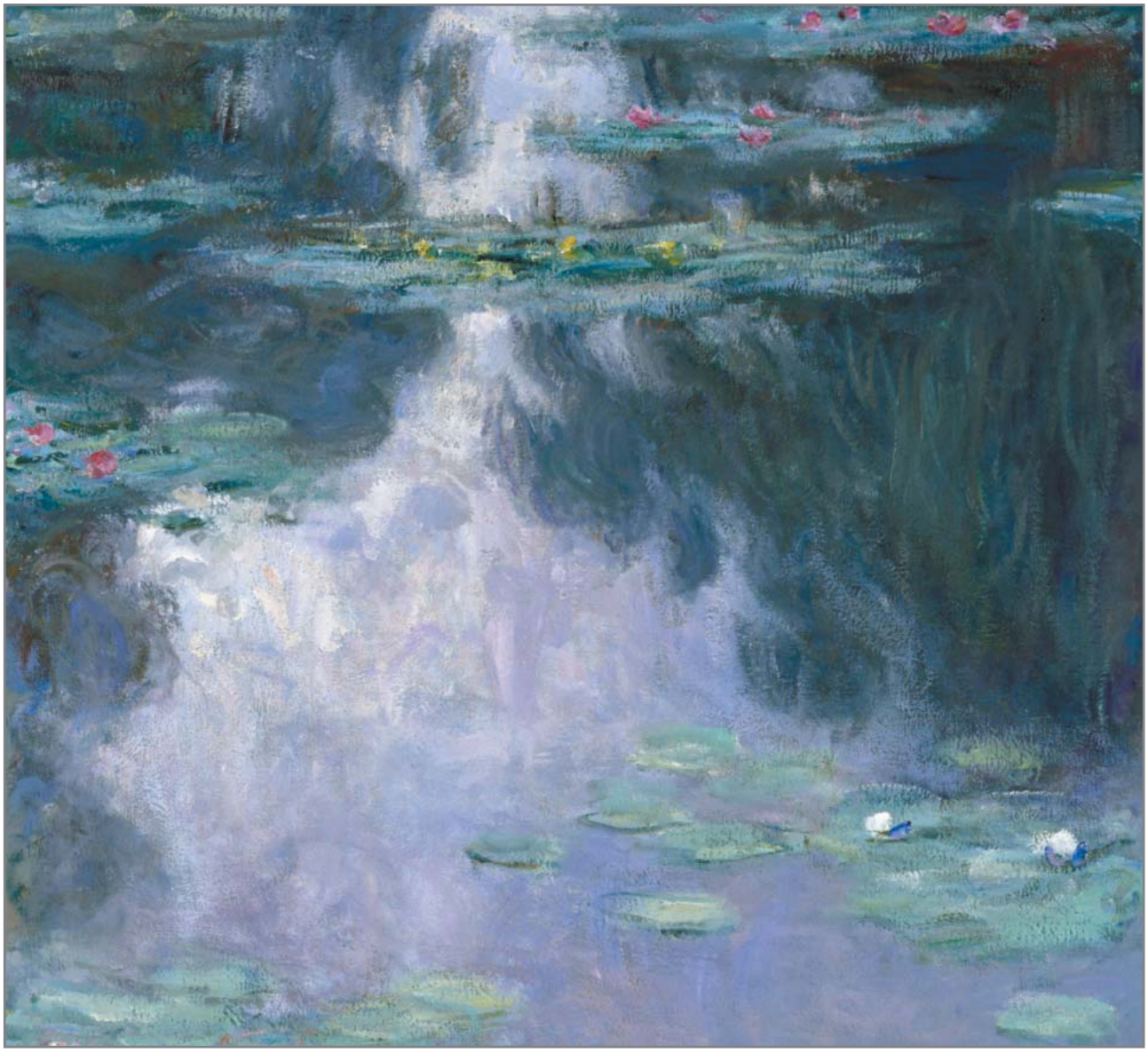
ISSN2075-082X

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Клод Моне, 1907

Том 10 | №1 | 2013

В номере

Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Российского респираторного общества)

Больные с гипертонической болезнью середины 80-х годов XX столетия и первого десятилетия XXI в.

Адреналэктомия при первичном гиперальдостеронизме: влияние на состояние миокарда и артерий при артериальной гипертонии

Когнитивные функции у пожилых больных артериальной гипертонией

Возможности терапии неосложненного гипертонического криза

Системные Гипертензии
Том №10, №1, 2013
System Hypertension
Том №10, №1, 2013

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

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

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

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

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (редакция – февраль 2010 г.)

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

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2013 г.

Научное производственно-практическое издание.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного
производственно-практического издания допускается без размещения знака
информационной продукции.

объединённая редакция

Телефон/факс: +7 (499) 500–38–83
E-mail: or@hpmp.ru
Медицинский директор: Б.А. Филимонов
Исполнительный директор: Э.А. Батова
Научные редакторы:
А.В. Шухова (руководитель отдела),
М.Б. Капелович, Д.А. Катаев, Е.В. Наумова, А.С. Огнева
Арт-директор:
Э.А. Шадзевский

MEDIA MEDICA

«Медиа Медика»
Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, стр. 19
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7(495) 926-2983
E-mail: media@con-med.ru
Электронная версия: www.con-med.ru
Директор: Т.Л. Скоробогат (tatiana@con-med.ru)
Менеджер по работе с ключевыми клиентами:
Н.А. Зуева (nelly@con-med.ru)
Директор по рекламе: Н.М. Сурова
Менеджеры по рекламе:
Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина
Работа с подписчиками:
Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)
E-mail: subscribe@con-med.ru
Общий тираж 20 тыс. экз.

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

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

Содержание

РЕКОМЕНДАЦИИ

Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Российского респираторного общества)
Чазова И.Е., председатель (Москва), Чучалин А.Г., председатель (Москва), Зыков К.А. (Москва), Ратова Л.Г. (Москва) 5

КАРДИОЛОГИЯ

«Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны у больных с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний» – неправильный вопрос или нежелательный ответ
С.Р.Гиляревский, В.А.Орлов, И.М.Кузьмина, М.В.Голшмид 35

Оценка антигипертензивной эффективности и безопасности моксонидина при лечении неосложненного гипертонического криза
С.Н.Терещенко, Н.И.Гапонова, В.Р.Абдрахманов 40

Лечение артериальной гипертензии: есть ли место для β-адреноблокаторов? Л.О.Минушкина 48

Сравнительная характеристика больных с гипертонической болезнью середины 80-х годов XX столетия и первого десятилетия XXI в. (портреты больных с позиций факторного анализа). Е.Г.Захарова, А.Н.Фурсов, Н.П.Потехин 52

Реальные и потенциальные преимущества антагониста кальция III поколения лерканидипина. А.А.Кириченко 57

Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. О.Г.Компаниец, Е.Е.Аверин 62

Антигипертензивная эффективность фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла А и индапамида у пациентов с артериальной гипертонией 2–3-й степени. Т.В.Глухова, С.А.Солгалова, В.В.Алферов 66

Влияние адреналэктомии на состояние миокарда и артерий у больной артериальной гипертонией при первичном гиперальдостеронизме
З.С.Валиева, Н.М.Чихладзе, Т.А.Сахнова, Е.В.Блинова, И.В.Пантелеев, М.И.Трипотень, Т.В.Балахонова, И.Е.Чазова 70

КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ

Влияние фиксированной комбинации Экватор на уровень артериального давления и когнитивные функции у пожилых больных артериальной гипертонией. О.Д.Остроумова, Е.И.Первичко 76

ОБЗОРЫ

Новые широко обсуждаемые клинически значимые аспекты влияния β-блокаторов. Г.П.Арутюнов 80

Гипертрофия левого желудочка и ренин-ангиотензин-альдостероновая система: в фокусе блокаторы AT_1-ангиотензиновых рецепторов. А.В.Барсуков, Д.В.Глуховской, М.С.Таланцева, З.В.Багаева, Е.В.Пронина, М.П.Зобнина, Т.С.Свеклина, А.Е.Коровин 88

Contents

RECOMMENDATIONS

The diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive inflammatory pulmonary diseases (Guidelines of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the Russian Respiratory Society)
I.E.Chazova, Chairperson (Moscow), A.G.Chuchalin, Chairperson (Moscow), K.A.Zykov (Moscow), L.G.Ratova (Moscow) 5

CARDIOLOGY

Angiotensin-converting enzyme inhibitors or sartans in patients at high risk for cardiovascular events: a wrong question or an undesirable answer. S.R.Gilyarevsky, V.A.Orlov, I.M.Kuzmina, M.V.Golshmid 35

Evaluation of the antihypertensive efficacy and safety of moxonidine in the treatment of uncomplicated hypertensive crisis
S.N.Tereshchenko, N.I.Gaponova, V.R.Abdrakhmanov 40

Hypertension treatment: Is there a place for β-adrenoblockers? L.O.Minushkina 48

Comparative characterizations of patients with hypertensive disease in the mid-1980s and in the 2010s (the patients' portraits in the context of factor analysis). E.G.Zakharova, A.N.Fursov, N.P.Potekhin 52

Real and potential benefits of third-generation calcium antagonists. A.A.Kirichenko 57

Priorities for choosing diuretics in the treatment of hypertensive disease: Evidence-based medicine, recommendation documents, and real clinical practice. O.G.Kompaniets, E.E.Averin 62

Antihypertensive efficacy of a fixed full-dose perindopril A-indapamide combination in patients with grades 2–3 arterial hypertension
T.V.Glukhova, S.A.Solgalova, V.V.Alferov 66

Effect of adrenalectomy on the condition of the myocardium and arteries in hypertensive patient with primary hyperaldosteronism
Z.S.Valieva, N.M.Chikhladze, T.A.Sakhnova, E.V.Blinova, I.V.Panteleev, M.I.Tripoten, T.V.Balakhonova, I.E.Chazova 70

CARDIONEUROLOGY

Effect of the fixed-dose combination Ekvator on blood pressure level and cognitive functions in elderly patients with arterial hypertension. O.D.Ostroumova, E.I.Pervichko 76

REVIEWS

The new widely discussed clinically significant aspects influence of β-blockers. G.P.Arutyunov 80

Left ventricular hypertrophy and renin-angiotensin-aldosterone system: AT_1-receptor blockers are in the focus
A.V.Barsukov, D.V.Glukhovskoy, M.S.Talantseva, Z.V.Bagaeva, E.V.Pronina, M.P.Zobnina, T.S.Sveklina, A.E.Korovin 88

Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких

(Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Российского респираторного общества)

Предисловие от Российского медицинского общества по артериальной гипертонии

Глубокоуважаемые коллеги!

Разработка и внедрение рекомендаций по диагностике и лечению различных заболеваний сегодня является чрезвычайно актуальной задачей для здравоохранения Российской Федерации. Артериальная гипертония в нашей стране была и остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, так как является основным фактором, определяющим высокую смертность в России. Но большинство пациентов с артериальной гипертонией имеют, как правило, и сопутствующие заболевания, которые необходимо учитывать при назначении медикаментозной терапии. Сердечно-сосудистые и воспалительные бронхообструктивные заболевания часто развиваются у одного и того же пациента, что осложняет ведение таких больных в реальной клинической практике. Артериальная гипертония встречается практически у каждого второго больного хронической обструктивной болезнью легких и несколько реже – у больных бронхиальной астмой. При этом сердечно-сосудистая и респираторная патологии имеют общие факторы риска и патогенетические особенности развития и прогрессирования заболевания, оказывающие существенное влияние на прогноз и выбор тактики лечения. В связи с особой значимостью проблемы артериальной гипертонии и бронхообструктивных заболеваний как в медицинском, так и социально-экономическом плане одной из задач Российского медицинского общества по артериальной гипертонии было создание практических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с этой коморбидной патологией. Настоящие рекомендации – результат длительной работы экспертов из всех регионов России, они должны дать необходимую практическому врачу информацию о современных подходах к диагностике и эффективному лечению пациентов с артериальной гипертонией и хроническими воспалительными бронхообструктивными заболеваниями. Часть информации носит характер руководства, которое поможет клиницисту разобраться в непростой задаче лечения таких больных и создать наиболее эффективную схему лечения. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии надеется, что внедрение рекомендаций позволит изменить к лучшему состояние проблемы диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертонией и бронхообструктивными заболеваниями в России, повысит профессиональный уровень врачей, улучшит качество оказания медицинской помощи населению и внесет весомый вклад в реализацию национальных программ по борьбе с артериальной гипертонией.

Президент Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН И.Е.Чазова

Предисловие от Российского респираторного общества

Современная стратегия здравоохранения основана на борьбе с такими социально значимыми заболеваниями, как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет II типа, хронические обструктивные болезни легких и рак.

Более 50% смертей связано с перечисленной группой болезней. Эти болезни имеют разную причину, разные механизмы развития, разные методы лечения, но их объединяет единство факторов риска: табакокурение, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия.

Впервые в мировой практике подготовлены клинические рекомендации, в которых с современных позиций рассматриваются два наиболее распространенных заболевания: артериальная гипертензия и хронические обструктивные заболевания легких. Актуальность этой темы чрезвычайно высока, общее число больных в России превышает несколько десятков миллионов человек. С этими заболеваниями связан высокий уровень инвалидности и смертности.

Рекомендации написаны на принципах медицины доказательств, т.е. приведены уровень доказательств и сила рекомендаций. Экспертами данных рекомендаций явились ученые, которые работают в области пульмонологии и кардиологии. Авторский коллектив надеется на широкий отклик своих коллег по данному кругу вопросов; мы также планируем подготовку нового поколения рекомендаций, целевой аудиторией которых станет врач первичного звена.

Председатель Правления Российского респираторного общества, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН А.Г.Чучалин

Чазова И.Е., председатель (Москва), Чучалин А.Г., председатель (Москва), Зыков К.А. (Москва), Ратова Л.Г. (Москва)

Комитет экспертов

Авдеев С.Н. (Москва), Агеев Ф.Т. (Москва), Визель А.А. (Казань), Галявич А.С. (Казань), Евдокимова А.Г. (Москва), Жестков А.В. (Самара), Илькович М.М. (Санкт Петербург), Карпов Ю.А. (Москва), Маколкин В.И. (Москва), Медведева И.В. (Тюмень), Невзорова В.А. (Владивосток), Недогода С.В. (Волгоград), Овчаренко С.И. (Москва), Сидорова Л.Д. (Новосибирск), Соколов Е.И. (Москва), Трофимов В.И. (Санкт-Петербург), Фархутдинов У.Р. (Уфа), Хаишева Л.А. (Ростов-на-Дону), Хамитов Р.Ф. (Казань), Черняев А.Л. (Москва), Черняк А.В. (Москва), Чикина С.Ю. (Москва), Шалаев С.В. (Тюмень), Шлык С.В. (Ростов-на-Дону), Шмелев Е.И. (Москва)

The diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive inflammatory pulmonary diseases (Guidelines of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the Russian Respiratory Society)

I.E.Chazova, Chairperson (Moscow), A.G.Chuchalin, Chairperson (Moscow), K.A.Zykov (Moscow), L.G.Ratova (Moscow)

Сведения об авторах

Чазова И.Е. (председатель) – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., директор ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК

Чучалин А.Г. (председатель) – акад. РАМН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА РФ

Зыков К.А. – д-р мед. наук, руководитель лаборатории пульмонологии НИМСИ ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Ратова Л.Г. – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК

1. Введение

Патологии сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем являются на сегодняшний день самыми распространенными заболеваниями. Как артериальная гипертензия (АГ), так и хронические обструктивные заболевания легких (ХОБЛ) относятся к группе неинфекционных болезней (НИБ) (хронические болезни, не передающиеся от человека человеку). В Российской Федерации, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 2010 г. доля НИБ составляла 82% от общей смертности (помимо сердечно-сосудистых и хронических респираторных заболеваний в тройку основных причин смертности входит также онкопатология) [1, 2]. Для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и бронхолегочных заболеваний применяется широкий арсенал терапевтических и хирургических подходов. Однако лечение больных с сочетанием АГ и хронической обструктивной патологии легких остается серьезной проблемой, так как комбинация этих заболеваний приводит к значительному отягощению каждого из них [3–5], а применяемые антигипертензивные препараты (АГП) и бронхолитические препараты в ряде случаев обладают нежелательными эффектами, утяжеляющими течение коморбидной патологии.

В формировании структуры заболеваемости и смертности от патологии сердечно-сосудистой системы значимую роль играют АГ и ее осложнения. Это обусловлено как широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения РФ имеют повышенный уровень артериального давления – АД), так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска (ФР) основных ССЗ – инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ), главным образом определяющих высокую смертность в РФ [6].

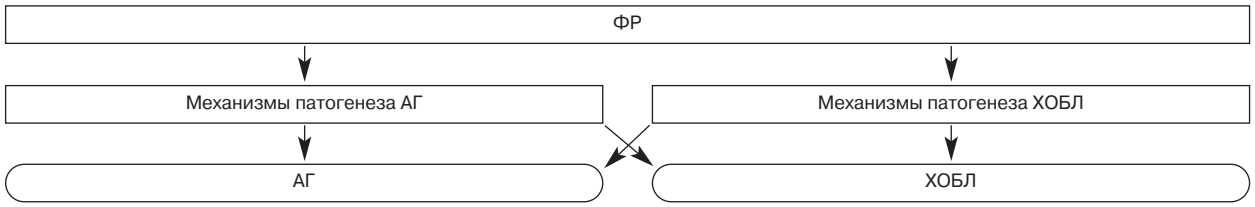
Болезни органов дыхания занимают 4-е место среди причин смерти в нашей стране [7]. Распространенность ХОБЛ, по данным ВОЗ, составляет 9,3 на 1 тыс. населения среди мужчин и 7,3 на 1 тыс. населения среди женщин старше 40 лет [8, 9]. В последние десятилетия регистрируется устойчивый рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА) среди всех возрастных групп [10]. Лечение пациентов с коморбидными состояниями представляет не только медицинскую, но и важную экономическую проблему, так как на лечение больных старше 65 лет с двумя или более одновременно существующими заболеваниями расходуется до 90% всех средств системы здравоохранения [11]. Например, расходы на лечение пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА на 37,1% выше, чем на пациентов с ХОБЛ, не имеющих БА [12]. Большинство пациентов страдают не одним, а как минимум двумя заболеваниями. При этом ответ на вопрос, нужен ли особый подход к ведению данных пациентов, в большинстве случаев приходится искать самому врачу, так как чаще всего в руководствах по лечению различных заболеваний лишь указывается, что существует необходимость учитывать коморбидные состояния при назначении терапии.

В настоящих рекомендациях представлена первая попытка комплексного описания современных подходов к лечению пациентов с АГ и ХОБЛ. Это наиболее часто

Таблица 1. Описание уровней доказательности

Категории доказательности	Источники	Определения
A	РКИ. Большой объем данных	Доказательства от конечных точек хорошо организованных РКИ, представляющие закономерности для целевой популяции. Для включения в категорию А требуется существенное количество исследований на большом числе участников.
B	РКИ. Ограниченное количество данных	Доказательства от конечных точек РКИ, включающих ограниченное число пациентов, ретроспективного или подгруппового анализа РКИ, метаанализа РКИ. К категории В относят результаты небольшого количества рандомизированных исследований при небольшом размере исследований, проведении РКИ на популяции больных, отличной от целевой популяции рекомендаций, или при слабой доказательности результатов.
C	Нерандомизированные исследования. Обсервационные исследования	Доказательства по результатам неконтролируемых или нерандомизированных, или обсервационных исследований.
D	Заключения панелей экспертов	Используется только в случаях, где формулирование рекомендаций представляется оправданным, но литературные данные недостаточны для отнесения заключения к любой другой категории. Соглашение экспертов основано на клиническом опыте или знаниях, не удовлетворяющих критериям, изложенным ранее.

Рис. 1. Гипотетическая модель коморбидных отношений между АГ и ХОБЛ.



встречающаяся комбинация кардиореспираторных заболеваний, представляющая определенные сложности для практических врачей. Создание рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с АГ и бронхообструктивной патологией обусловлено также и тем, что наличие ХОБЛ и/или БА ведет к неадекватной антигипертензивной терапии [13] и недостаточной эффективности медицинской помощи в целом [14]. Возможно, это связано с тем, что у пациентов с коморбидными заболеваниями меньше времени и ресурсов, чтобы уделять должное внимание каждому из заболеваний.

За основу были приняты отечественные и международные рекомендации по ведению пациентов с АГ, ХОБЛ и БА (Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, Европейского общества по артериальной гипертонии и Европейского общества кардиологов, Российского респираторного общества, Европейского респираторного общества, Американского торакального общества и др.).

При формировании данных рекомендаций были применены принципы доказательной медицины. По возможности использовались данные, обладающие наибольшими уровнями доказательности. Описание уровней доказательности приведено ниже в табл. 1.

Таким образом, в настоящее время наибольшей доказательностью обладают рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). При этом данные, полученные в ходе РКИ, часто не обладают достаточной статистической мощностью для формирования заключений по поводу терапии пациентов с сочетанием нескольких патологических состояний. К сожалению, в большом количестве исследований не уделяется должного внимания оценке коморбидной патологии, при том что доля таких пациентов только в исследованиях по АГ достигает 90% и более. Среди пациентов, которых предполагалось включить в исследования по АГ, более 25% имели ХОБЛ и/или БА [15]. Нередко наличие бронхообструктивной патологии выступало в качестве критериев исключения при огранизации исследований по АГ. Поэтому, чтобы формировать заключения по поводу принципов лечения пациентов с коморбидными состояниями, в дальнейшем необходимо изменять подходы к организации РКИ с участием пациентов с сочетанными патологическими состояниями и последующим анализом сответствующих подгрупп [15].

Несмотря на частое использование термина «коморбидные состояния», единой позиции по его трактовке в настоящий момент не существует. При указании коморбидности описываются имеющиеся у пациента заболевания, отличные от патологии, которая рассматривается как основная. Например, у пациента с АГ и ХОБЛ для кардиолога коморбидной патологией является ХОБЛ, а для пульмонолога – АГ. Терапевт в качестве основного, вероятнее всего, будет рассматривать клинически более тяжелое в конкретный момент времени заболевание. Чаще всего в практической работе приоритет в лечении пациента с коморбидными состояниями имеет патология с более яркой симптоматикой, что может приводить к недостаточной терапии патологического состояния, находящегося «в тени» [16]. Попытки выработать систему математической оценки вклада той или иной патологии в формирование клинической картины не увенчались полным успехом, и ни один из этих математических методов не является стандартным.

Рассматриваются два основных подхода к определению понятия «коморбидное состояние». Один из подходов определяет коморбидные состояния как существующие одновременно, но независимо друг от друга, у одного пациента [9, 17]. Данная точка зрения в настоящий момент распространена в большей степени. При этом все большую поддержку среди специалистов завоевывает другая точка зрения – что коморбидными могут считаться те заболевания, появление или прогрессирование которых находится во взаимосвязи с другим заболеванием [18]. В рамках настоящих рекомендаций используется второй подход, так как он подчеркивает взаимосвязь имеющихся сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологий и влияние данной взаимосвязи на практические действия врача.

Каким образом в рамках концепции о наличии общих патогенетических звеньев между бронхообструктивной патологией и АГ могут быть связаны данные состояния? Возможная модель развития представлена на рис. 1.

Бронхообструктивные заболевания (БОЗ) и АГ имеют ряд общих ФР, основным из которых является курение. Также играют роль факторы внешней среды, генетическая предрасположенность к развитию данных заболеваний и т.д. Основным общим патогенетическим механизмом, объединяющим АГ и ХОБЛ, рассматривается активация системного воспалительного ответа, участвующего в формировании клинических проявлений этих заболеваний.

В настоящем руководстве основное внимание уделяется сочетанию АГ с ХОБЛ, при этом нельзя не отметить, что в ряде случаев ХОБЛ и не менее распространенная бронхообструктивная патология – БА являются коморбидными патологиями друг для друга, сосуществуя у одного пациента. Несмотря на то, что дифференцирование БА и ХОБЛ зачастую представляется достаточно сложной задачей в условиях реальной клинической практики, ориентировочные оценки показывают, что около 20% пациентов с ХОБЛ имеют оба заболевания [19].

Таким образом, учитывая большое число больных с сочетанием АГ и ХОБЛ, наличие общих ФР и звеньев патогенеза, а также влияние коморбидной патологии на назначение антигипертензивной и бронхолитической терапии, основной целью данных рекомендаций является предоставление практическому врачу легко применимых в ежедневной работе объединенных алгоритмов обследования и лечения пациентов в соответствии с современными представлениями. Принимая во внимание поставленную задачу, сокращен объем изложения материала по патогенезу описываемых заболеваний, так как желающие могут воспользоваться большим количеством специализированных медицинских изданий, где на высоком уровне разбираются соответствующие вопросы.

В настоящих рекомендациях обсуждаются вопросы диагностики и лечения ХОБЛ и сочетания ХОБЛ с БА стабильного течения, так как наличие обострений приводит к изменению вклада той или иной патологии в формирование клинической картины и изменению терапии, которая направлена в конкретной ситуации на купирование данного обострения.

2. Эпидемиология

2.1. Эпидемиология АГ

Под термином АГ подразумевается синдром повышения АД при гипертонической болезни (ГБ) и симптоматических АГ [20].

ГБ – это хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является АГ, не связанная с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными, в современных условиях часто устраняемыми причинами (симптоматические АГ). В силу того, что ГБ – гетерогенное заболевание, имеющее довольно отчетливые клинико-патогенетические варианты с существенно различающимися на начальных этапах механизмами развития, в научной литературе вместо термина ГБ часто используется понятие АГ [20]. Наличие гипертонических кризов и коморбидные состояния влияют на течение АГ у части пациентов. Гипертонический криз – это остро возникшее выраженное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения или ограничения поражения органов-мишеней (ПОМ) [20].

ССЗ, самым распространенным из которых остается АГ, являются основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти в большинстве экономически развитых стран [1]. Россия относится к странам с наиболее высокой распространенностью АГ. По данным официальной статистики, в 2010 г. в России было зарегистрировано 870,7 тыс. новых случаев АГ, и распространенность АГ составила 609,2 на 100 тыс. населения (12 млн больных АГ) [8]. Однако, по материалам обследования, проведенного в рамках целевой федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», распространенность АГ среди населения в 2009 г. составила 40,8%, т.е. более 42 млн человек в России являются больными АГ [6]. Принимают АГП 69,5% больных АГ, и при этом контролируют АД на целевом уровне 23,2% пациентов [6].

2.2. Эпидемиология бронхообструктивной патологии

ХОБЛ ведущими международными и российскими рекомендациями определяется как заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, обычно прогрессирующим, которое ассоциировано с усиленным воспалительным ответом в воздухоносных путях и легких на раздражающие частицы или газы. Обострения ХОБЛ и коморбидные состояния вносят вклад в тяжесть течения ХОБЛ у некоторых пациентов [9]. **Обострение ХОБЛ** определяется как событие в течении заболевания, характеризующееся острым изменением имеющихся у больного респираторных симптомов по сравнению с обычным уровнем, которое выходит за рамки ежедневных колебаний, что является основанием для изменения плановой терапии по поводу ХОБЛ [9].

ХОБЛ относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека. В структуре заболеваемости ХОБЛ входит в число лидирующих по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и занимают 4-е место среди причин смерти в мире. ХОБЛ наносит значительный экономический ущерб, связанный с временной и стойкой утратой трудоспособности самой активной части населения. Крупные эпидемиологические исследования показали, что ХОБЛ характеризуется системными проявлениями, повышает риск развития ССЗ в 2–3 раза [21, 22]. По прогнозам ВОЗ, за период 1990–2020 гг. ХОБЛ по смертности переместится с 6-го на 2–3-е место, по заболеваемости – с 12-го на 5-е [1]. За 1 год в мире более 36 млн человек умирают от неинфекционных патологий, из них 12% – от хронических респираторных неинфекционных заболеваний [1]. Социальное бремя заболевания также очень велико – для его оценки используют показатель DALY (Disability-Adjusted Life Year), который представляет собой сумму потенциальных лет жизни, потраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности. В соответствии с данным показателем ХОБЛ в 1990 г. являлась 12-й ведущей причиной потери DALY в мире (2,1%), а к 2030 г., в соответствии с прогнозами, выйдет на 7-е место, что определяет высокую социальную значимость данной патологии [23–25].

В России, по данным официальной статистики, около 1 млн больных ХОБЛ. Однако эти данные не отражают реальной ситуации, так как диагностируются только тяжелые формы заболевания, а пациенты с начальными проявлениями ХОБЛ не учитываются. По данным Российского респираторного общества, в России около 11 млн больных ХОБЛ. Эпидемиологическая часть исследования GARD (Global alliance against chronic respiratory diseases), проведенная в России, продемонстрировала, что только 20% пациентов с ХОБЛ имеют правильный диагноз, а из тех больных, у которых заболевание диагностировано, более 90% не получают лечения, предусмотренного современными рекомендациями [26].

2.3. Эпидемиология сочетанной патологии

В настоящее время отмечается высокая частота встречаемости пациентов с сочетанной патологией, в том числе и больных с ССЗ и обструктивными болезнями легких, имеющая тенденцию к увеличению [27]. У больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ сопутствующая легочная патология встречается в 15–30% случаев. При ХОБЛ в качестве коморбидных состояний на 1-м месте стоит АГ, увеличивая количество госпитализаций и смертность независимо от ХОБЛ [28]. ХОБЛ выявляется у каждого четвертого пациента с АГ в возрасте от 25 до 64 лет [5]. Среди пациентов с ХОБЛ АГ диагностировалась в 62,2% случаев, ИБС – в 27%, атеросклероз сонных артерий – в 43,6% и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – в 23,6% случаев [29]. Рост числа больных с сочетанием АГ и БОЗ обусловлен как повышением заболеваемости АГ и ХОБЛ, так и увеличением гериатрической популяции больных, у которых данные патологии весьма распространены [1, 22]. Было показано, что частота АГ в сочетании с бронхиальной обструкцией нарастает с возрастом как у мужчин, так и у женщин. У большинства пациентов (87,5%) АГ развивалась на фоне заболеваний легких, в среднем через 11 лет, лишь в 12,5% АГ предшествовала развитию легочной патологии.

Из ряда эпидемиологических исследований известно, что ухудшение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности, как и основные кардиоваскулярные ФР. Продемонстрировано, что уменьшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на 10% увеличивало общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую – на 28%, риск развития ИБС – на 20% [30]. ССЗ являются основной причиной госпитализации пациентов с ХОБЛ в 42% случаев, тогда как респираторные осложнения – только в 14% [30]. Установлено превалирование госпитальной смертности над негоспитальной у пациентов с ХОБЛ, основными причинами которой являлись пневмония, АГ, сердечная недостаточность и злокачественные новообразования, в основном рак легких [31].

3. Факторы риска

Сердечно-сосудистая и бронхообструктивная патологии имеют общие ФР, способствующие возникновению и прогрессированию АГ, ХОБЛ/БА. Модификация образа жизни (ОЖ) и уменьшение числа ФР могут замедлить развитие заболеваний как до, так и после появления клинических симптомов [9, 20].

3.1. Курение

Курение относится к общим предрасполагающим факторам развития бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологии. Распространенность курения среди паци-

ентов с АГ – более 60%. Курение является в большом проценте случаев причиной рака легких, ХОБЛ, ИМ, МИ [1].

При ХОБЛ у курящих пациентов выше частота респираторных симптомов и годичное снижение $ОФВ_1$ [32]. У пациентов с АГ величина и длительность повышения АД при курении также больше, чем у некурящих. Курение снижает эффективность антигипертензивной и бронхолитической терапии. Возраст начала курения, количество пачка-лет и текущий статус курения существенно влияют на прогноз пациентов как с ХОБЛ, так и с АГ. Это объясняется наличием взаимосвязи между курением и возникновением системной воспалительной реакции, нарушением эндотелиальной функции, активацией симпатической нервной системы и повышением коагуляционного потенциала плазмы крови [32–38], что приводит к развитию и прогрессированию АГ и ХОБЛ.

Для определения индекса курящего человека (ИКЧ) («пачка-лет») необходимо количество выкуриваемых сигарет за день умножить на длительность курения (в годах) и разделить на 20. Если ИКЧ более 10 пачка-лет, то это является достоверным фактором риска развития ХОБЛ [39].

При этом необходимо учитывать не только активное, но и пассивное курение (хотя количественная оценка интенсивности последнего представляет определенные сложности) [40–42] вследствие увеличения общего ущерба легким от ингалируемых частиц и газов [43]. Курение табака может приводить к снижению эффективности лечения как ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [44], так и системными глюкокортикостероидами (ГКС) [45], а также уменьшает вероятность достижения контроля коморбидной БА у пациентов с ХОБЛ [46].

3.2. Загрязнение воздуха

Показана взаимосвязь между развитием обострений БА и увеличением степени загрязненности воздуха, причем обострения могли развиваться в ответ как на общее повышение загрязненности воздуха, так и на увеличение концентрации специфических аллергенов, к которым сенсибилизированы пациенты [7]. Данные о роли внешнего загрязнения воздуха в развитии БА остаются противоречивыми. Важным фактором, предрасполагающим к развитию БА, также является долгосрочное воздействие загрязнения воздуха вследствие дорожного движения [47].

Из ингаляционных воздействий только табачный дым [32], профессиональная пыль и химикаты (пары, ирританты и дымы) [48, 49] могут сами по себе вызывать развитие ХОБЛ. Однако на точность этой информации может повлиять неадекватный сбор данных о популяциях, которые подвергаются воздействию других ФР, например интенсивного загрязнения воздуха в помещениях при использовании биоорганических видов топлива для обогрева и приготовления пищи. Так, в исследовании GARD в России показано, что воздействию продуктов сжигания биомассы подвергаются 33,9% жителей [26].

3.3. Ожирение

Ожирение – еще один значимый ФР развития АГ [50, 51] и ухудшения функции легких у пациентов с ХОБЛ и БА [52, 53]. Как курение, так и ожирение оказывают синергичное влияние в отношении возникновения дисфункции эндотелия, усиления оксидативного стресса и провоспалительной активации, что в конечном итоге способствует манифестации АГ и ХОБЛ/БА [54]. Курение и ожирение – наиболее широко распространенные ФР в странах со средним и высоким уровнем жизни [53], негативно влияющие на снижение ожидаемой продолжительности жизни [55].

У пациентов с БА отмечается значительное влияние ожирения на легочную функцию [56]. Вероятность развития БА была выше у пациентов с избыточной массой тела и ожирением и ниже среди лиц с нормальной массой тела. Высокий индекс массы тела (ИМТ) оказался единственным значимым фактором, который способствовал плохому контролю БА у пациентов с избыточной массой тела [57, 58]. Пациенты с ХОБЛ с поражением периферических артерий старше возрастом имеют более низкий ИМТ и при этом более тяжелое течение ХОБЛ [59]. При легкой степени ХОБЛ отмечена самая высокая распространенность ожирения (50,0%), а при тяжелом течении – ИМТ самый низкий (10,0%) [60]. Ожирение диагностируют путем расчета ИМТ. Для определения ИМТ взвешивание производится на стандартизованных весах, во время взвешивания на пациенте не должно быть тяжелой одежды и обуви. Пациентов следует взвешивать каждый раз в сходной одежде и примерно в одно и то же время дня. Расчет ИМТ производится по формуле:

ИМТ = Вес (в килограммах)/**Рост²** (в метрах), **кг/м²**

3.4. Профессиональные факторы

Для ХОБЛ и БА большое значение имеют профессиональные вредности. К ним относятся органическая и неорганическая пыль, а также химические агенты и дым. Доля ХОБЛ, обусловленной профессиональной деятельностью, составляла 31,1% среди никогда не куривших лиц [61]. По ряду данных, профессиональные вредности являются причиной развития 10–20% всех случаев ХОБЛ [62]. Загрязнение воздуха внутри помещений вследствие сжигания биоорганического топлива для приготовления пищи и обогрева в плохо вентилируемых жилых помещениях является важным ФР развития ХОБЛ [63, 64]. Известно свыше 300 веществ, взаимосвязанных с развитием профессиональной БА [65], которую определяют как БА, обусловленную контактом с аллергеном на рабочем месте. Области деятельности, для которых характерен высокий риск развития профессиональной БА, включают сельское хозяйство, малярное дело, уборку/чистку и производство пластмасс [66].

3.5. Инфекции

Инфекции (вирусные и бактериальные) вносят свой вклад в патогенез и прогрессирование ХОБЛ, являясь одной из наиболее частых причин обострений [67]. Перенесенная в детстве тяжелая респираторная инфекция может приводить к снижению функции легких и более частым респираторным симптомам во взрослом возрасте [68]. Показано, что заражение ВИЧ обусловливает более раннее формирование эмфиземы, связанной с курением, в этом процессе может играть определенную роль индуцированное ВИЧ воспаление в легочной ткани [69].

Имеются данные об участии в формировании астматического фенотипа различных вирусных инфекций в младенческом возрасте. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и вирус парагриппа формируют симптоматическую картину (включая бронхиолит), во многом напоминающую проявления БА у детей [70]. С другой стороны, имеются сведения о том, что определенные респираторные инфекции, перенесенные в раннем детском возрасте, в том числе корь и иногда даже РСВ, могут защищать от развития БА [71]. Нельзя не учитывать данные, свидетельствующие о возможной роли персистирующих респираторных вирусных инфекций в патогенезе ХОБЛ [72], хотя однозначные заключения по этому вопросу делать еще преждевременно.

3.6. БА и ХОБЛ

БА может служить ФР развития ХОБЛ, хотя имеющиеся данные недостаточно убедительны. При этом было продемонстрировано, что у взрослых пациентов с БА риск развития ХОБЛ был в 12 раз выше, чем у лиц без БА [73], а примерно у 20% с БА развились функциональные признаки ХОБЛ [74].

3.7. ХОБЛ И АГ

Исследования последних лет показали, что ХОБЛ является независимым ФР сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Показатель $ОФВ_1$ может быть фактором прогнозирования сердечно-сосудистой смертности [75, 76]. У пациентов с ХОБЛ в 2–3 раза выше риск развития ССЗ и в 1,6 раза – АГ, которые являются ведущей причиной смертности [77, 78].

3.8. Наследственность

ХОБЛ представляет собой полигенное заболевание и классический пример взаимодействия генов и окружающей среды. Наиболее документированным генетическим ФР является тяжелая наследственная недостаточность α_1-антитрипсина [79], основного ингибитора сериновых протеиназ в системном кровотоке. Раннее и заметное развитие панлобулярной эмфиземы, снижение легочной функции возникают как у курящих, так и у некурящих индивидуумов с тяжелым дефектом, хотя риск для курильщиков гораздо выше. Для курящих братьев/сестер больных тяжелой ХОБЛ характерен значительный семейный риск развития ограничения скорости воздушного потока [80], это позволяет предположить влияние генетических факторов на вероятность развития заболевания. Исследования взаимосвязи генетических признаков позволили предположить, что в патогенезе ХОБЛ участвуют различные гены, в том числе TGF-β_1 [81], mEPHX1 [82] и TNF-α [83]. Однако результаты этих исследований нередко оказывались противоречивыми. Зависимость выраженности ответа на препараты, применяемые для лечения бронхообструктивной патологии, от генетических особенностей в большей степени продемонстрирована при БА. Так, вариабельность гена, кодирующего β-адренорецепторы, отражает различия индивидуального ответа на β_2-агонисты [84]. Показано, что определенные гены регулируют ответ на ГКС [85] и антилейкотриеновые препараты [86].

3.9. Пол

Пока остается неясным, как пол влияет на риск развития ХОБЛ [87]. Ранее в большинстве исследований было показано, что для мужчин характерны более высокая распространенность ХОБЛ и смертность от этого заболевания. Исследования в развитых странах [1, 88] показывают, что распространенность ХОБЛ в настоящее время среди женщин и мужчин почти одинакова, что, вероятно, отражает изменения общей картины курения табака. Результаты некоторых исследований позволили предположить, что женщины более чувствительны к действию табачного дыма, чем мужчины [87, 89]. У взрослых БА чаще встречается среди женщин. Возраст пациентов мужского пола старше 55 лет и женского – старше 65 лет является ФР развития АГ [20].

4. Классификация АГ и хронических воспалительных БОЗ

4.1. Классификация АГ

Определение степени повышения АД основано на классификации уровней АД у лиц старше 18 лет в соответствии с представленной табл. 2 [20]. Если значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) попадают в разные категории, то степень тяжести АГ оценивается по более высокой категории. Наиболее точно степень АГ может быть определена только у пациентов с впервые диагностированной АГ и у больных, не принимающих АГП. Следует иметь в виду, что критерии повышенного АД в значительной мере являются условными, поскольку между уровнем АД и риском ССЗ существует прямая связь, начиная с величины 115/75 мм рт. ст. Однако использование классификации уровня АД упрощает диагностику и лечение АГ в повседневной практике. Помочь в диагностике АГ могут результаты суточного мониторирования АД (СМАД) и самостоятельных измерений АД больными на дому. Критерии диагностики АГ по результатам СМАД, измерений АД, сделанных врачом и самим пациентом в домашних условиях, различны. О наличии АГ при оценке результатов СМАД свидетельствует среднесуточное АД⩾130/80 мм рт. ст., при самостоятельном измерении АД пациентом в домашних условиях – 135/85 мм рт. ст. и выше и при измерении медицинским работником – 140/90 мм рт. ст. и выше (табл. 3) [20].

Величина АД является важнейшим, но далеко не единственным фактором, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от величины АД, а также наличия или отсутствия сопутствующих ФР, ПОМ и ассоциированных клинических состояний (АКС) (табл. 4). В зависимости от этих факторов все больные АГ могут быть отнесены к одной из 4 групп: низкого, среднего, высокого и очень высокого дополнительного риска (табл. 5). Термин «дополнительный риск» используется, чтобы подчеркнуть, что риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них у пациентов с АГ всегда выше, чем средний риск в популяции [20].

Наличие у больных АГ сочетанной патологии в виде ХОБЛ и/или БА существенно увеличивает общий сердеч-

Таблица 2. Классификация уровней АД, мм рт. ст.

Категории АД	САД		ДАД
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99
АГ 2-й степени	160–179	и/или	100–109
АГ 3-й степени	⩾180	и/или	⩾110
ИСАГ*	⩾140	и	<90

*ИСАГ должна классифицироваться как 1, 2, 3-й степени согласно уровню САД.

Таблица 3. Пороговые уровни АД для диагностики АГ по данным разных методов измерения, мм рт. ст.

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

но-сосудистый риск. Пациенты с ХОБЛ в 5 раз чаще имеют диагноз ССЗ, а риск развития ИМ возрастает в 12 раз. Поэтому все пациенты с сочетанной патологией должны быть отнесены к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Однако в настоящее время отсутствуют исследования, позволяющие учитывать ХОБЛ и БА при оценке общего сердечно-сосудистого риска.

4.2. Классификация ХОБЛ

До 2011 г. в течении ХОБЛ выделяли 4 стадии. Согласно международным рекомендациям GOLD (2010 г.) [90], определяющим и объединяющим признаком всех стадий ХОБЛ являлось снижение соотношения $ОФВ_1$/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)<70%, характеризующее ограничение экспираторного воздушного потока. Разделяющим признаком, позволяющим оценить степень тяжести (стадию) ХОБЛ, служило значение показателя $ОФВ_1$ (определяемое после назначения бронхолитических препаратов).

Стадия I – легкое течение ХОБЛ – характеризовалась $ОФВ_1$/ФЖЕЛ<70%. На этой стадии больной может не замечать, что функция легких у него нарушена. Обструктивные нарушения выражены незначительно, значение $ОФВ_1$>80% от должных величин. Обычно, но не всегда, ХОБЛ проявляется хроническим кашлем и продукцией мокроты. Поэтому только в 25% случаев заболевание диагностируется своевременно (данные Европейского респираторного общества), т.е. на этой стадии развития ХОБЛ.

Стадия II – среднетяжелое течение ХОБЛ – $ОФВ_1$/ФЖЕЛ<70%. Это стадия, при которой пациенты обращаются за медицинской помощью в связи с одышкой

Таблица 4. Критерии стратификации риска

Факторы риска	Поражение органов-мишеней
• Величина пульсового АД (у пожилых) • Возраст (мужчины >55 лет; женщины >65 лет) • Курение • Дислипидемия: ОХС>5,0 ммоль/л (190 мг/дл) или ХС ЛПНП>3,0 ммоль/л (115 мг/дл) или ХС ЛПВП<1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и <1,2 ммоль/л (46 мг/дл) для женщин или ТГ>1,7 ммоль/л (150 мг/дл) • Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (102–25 мг/дл) • НТГ • Семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин <55 лет; у женщин <65 лет) • АО (ОТ>102 см для мужчин и >88 см для женщин) при отсутствии МС*	**ГЛЖ** • ЭКГ: признак Соколова–Лайона >38 мм; Корнельское произведение >2440 мм × мс • ЭхоКГ: ИММЛЖ ⩾125 г/м2 для мужчин и ⩾110 г/м^2 для женщин **Сосуды** • УЗ-признаки утолщения стенки артерии (ТИМ>0,9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов • Скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии >12 м/с • Лодыжечно-плечевой индекс <0,9 **Почки** • Небольшое повышение сывороточного креатинина: 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл) для мужчин или 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл) для женщин • Низкая СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 (MDRD-формула) или низкий клиренс креатинина <60 мл/мин (формула Кокрофта–Гаулта) • МАУ 30–300 мг/сут • Отношение альбумин/креатинин в моче ⩾22 мг/г (2,5 мг/ммоль) для мужчин и ⩾31 мг/г (3,5 мг/ммоль) для женщин
Сахарный диабет	**Ассоциированные клинические состояния**
• Глюкоза в плазме крови натощак ⩾7,0 ммоль/л (126 мг/дл) при повторных измерениях • Глюкоза в плазме крови после еды или через 2 ч после приема 75 г глюкозы >11,0 ммоль/л (198 мг/дл)	**ЦВБ** • ишемический МИ • геморрагический МИ • ТИА **Заболевания сердца** • ИМ • стенокардия • коронарная реваскуляризация • ХСН **Заболевания почек** • диабетическая нефропатия • почечная недостаточность: сывороточный креатинин >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и >124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин **Заболевания периферических артерий** • расслаивающая аневризма аорты • симптомное поражение периферических артерий **Гипертоническая ретинопатия** • кровоизлияния или экссудаты • отек соска зрительного нерва
Метаболический синдром	
Основной критерий – АО (ОТ>94 см для мужчин и >80 см для женщин) **Дополнительные критерии:** АД⩾130/85 мм рт. ст., ХС ЛПНП>3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП<1,0 ммоль/л для мужчин или <1,2 ммоль/л для женщин, ТГ>1,7 ммоль/л, гипергликемия натощак ⩾6,1 ммоль/л, НТГ – глюкоза плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы ⩾7,8 и ⩽11,1 ммоль/л • Сочетание основного и 2 из дополнительных критериев указывает на наличие МС	

Примечание. При диагностике МС используются критерии, указанные в данной таблице в подразделе «Метаболический синдром».

Таблица 5. Стратификация риска у больных АГ

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

Примечание. Точность определения общего сердечно-сосудистого риска напрямую зависит от того, насколько полно проведено клинико-инструментальное и биохимическое обследование больного. Без данных УЗИ сердца и сосудов для диагностики ГЛЖ и утолщения стенки (или наличия бляшки) сонных артерий до 50% больных АГ могут быть ошибочно отнесены к категории низкого или среднего риска вместо высокого или очень высокого [20].

или обострением заболевания, характеризуется увеличением обструктивных нарушений (50%<$ОФВ_1$<80% от должных величин). Отмечается усиление симптомов заболевания и одышки, появляющейся при физической нагрузке.

Стадия III – тяжелое течение ХОБЛ – $ОФВ_1$/ФЖЕЛ<70%. Характеризуется дальнейшим увеличением ограничения воздушного потока (30%<$ОФВ_1$<50% от должных величин), нарастанием одышки, частыми обострениями.

Стадия IV – крайне тяжелое течение ХОБЛ – $ОФВ_1$/ФЖЕЛ<70%. На этой стадии качество жизни заметно ухудшается, а обострения могут быть угрожающими для жизни. Болезнь приобретает инвалидизирующее течение. Характеризуется крайне тяжелой бронхиальной обструкцией ($ОФВ_1$<30% от должных величин или $ОФВ_1$<50% от должных величин при наличии дыхательной недостаточности). На этой стадии возможно развитие легочного сердца.

Предшествующий подход к классификации ХОБЛ, основанный исключительно на измерении спирометрических показателей, по данным современных исследований, не является достаточным для характеристики заболевания и назначения персонифицированного лечения. Таким образом, тяжесть бронхообструкции является важным, но не исчерпывающим компонентом оценки тяжести ХОБЛ. Для того чтобы полно охарактеризовать в настоящее время ХОБЛ, необходимо определить выраженность симптомов заболевания, влияние болезни на состояние здоровья, а также оценить риск развития обострений и выраженность бронхообструкции (табл. 6). Оценка симптоматики осуществляется при помощи стандартизированных опросников CAT и MRC (приведены в приложении к данным рекомендациям). Таким образом, пациент попадает в одну из групп от A до D. Характеристики групп представлены в табл. 7. В данной классификации учитываются риск развития обострений (по количеству обострений за предыдущий год), спирометрические показатели (аналогично предыдущей классификации), оценка по шкале MRC и/или CAT. При наличии несоответствия между спирометрическим классом и количеством обострений в год оценка осуществляется по более выраженному параметру.

Таким образом, учитывая переходный период в классификации ХОБЛ, в настоящее время для обеспечения преемственности в лечении данных пациентов целесообразно формулировать диагноз заболевания, используя предыдущую классификацию, оценивая тяжесть заболевания по данным постбронходилатационного $ОФВ_1$, а также указывая группу, к которой принадлежит данный пациент, в соответствии с которой и назначать лечение.

5. Стандарты диагностики

Стандарты диагностики предусматривают в первую очередь выявление пациентов с АГ и БОЗ. С этой целью необходимо проводить:

- Выявление пациентов групп риска на основании анамнестических данных.
- При сборе анамнеза у пациента необходимо выяснить:
  - наличие и длительность существования АГ, уровни повышения АД, наличие гипертонических кризов, величину АД вне и во время обострения ХОБЛ/БА;
  - имеются ли головная боль, головокружение, нарушения зрения, речи, сенсорные и двигательные расстройства, сердцебиение, боли в грудной клетке, одышка, отеки;
  - есть ли одышка и/или удушье при физической нагрузке;
  - имеется ли кашель – если да, то необходимо уточнить характер (приступообразный, постоянный, в какое время суток), наличие мокроты (объем, гнойность, наличие вкраплений, прожилок крови, плевков);
  - наличие свистов в груди, хрипов;
  - бывают ли частые простудные заболевания, жалобы на то, что «простуда опускается ниже, в бронхи»;
  - что купирует данные симптомы.
- Наличие ФР развития сочетанной патологии:
  - наследственная отягощенность по АГ, ССЗ, бронхообструктивным заболеваниям;
  - курение;
  - нерациональное питание;
  - ожирение;
  - низкая физическая активность;
  - храп и указания на остановки дыхания во время сна (сведения со слов родственников пациента).
- Принимаемые лекарственные препараты в настоящее время и в последние 3 мес.
- Предшествующая антигипертензивная и бронхолитическая терапия: применяемые препараты, их эффективность и переносимость. Необходимо учитывать, что пациент может принимать лекарственные препараты, не зная о механизме их действия, соответственно, необходимо получить информацию обо всех получаемых лекарственных препаратах.
- Сроки возникновения жалоб.

При выявлении сочетанной бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологии:

- проводят комплексное физикальное обследование. Необходимо учитывать, что физикальные признаки бронхообструкции зачастую отсутствуют, если нарушение легочной функции не очень значительно. Поэтому эти признаки могут присутствовать у пациен-

Таблица 6. Классификация степени тяжести бронхообструкции при ХОБЛ [90]

Степень бронхообструкции	Спирометрическая характеристика
I – легкая	$ОФВ_1$/ФЖЕЛ<0,7 $ОФВ_1$>80% от должного
II – среднетяжелая	$ОФВ_1$/ФЖЕЛ<0,7 50%<$ОФВ_1$<80% от должного
III – тяжелая	$ОФВ_1$/ФЖЕЛ<0,7 30%<$ОФВ_1$<50% от должного
IV – крайне тяжелая	$ОФВ_1$/ФЖЕЛ<0,7 $ОФВ_1$<30% от должной величины

Таблица 7. Новая классификация ХОБЛ 2011 г. [9]

Спирометрический класс					Риск обострений
	4	C	D	⩾2	
	3				
	2	A	B	1	
	1			0	
		mMRC 0–1 CAT<10	mMRC⩾2 CAT⩾10		

Таблица 8. Характеристики групп пациентов с ХОБЛ в соответствии с классификацией 2011 г.

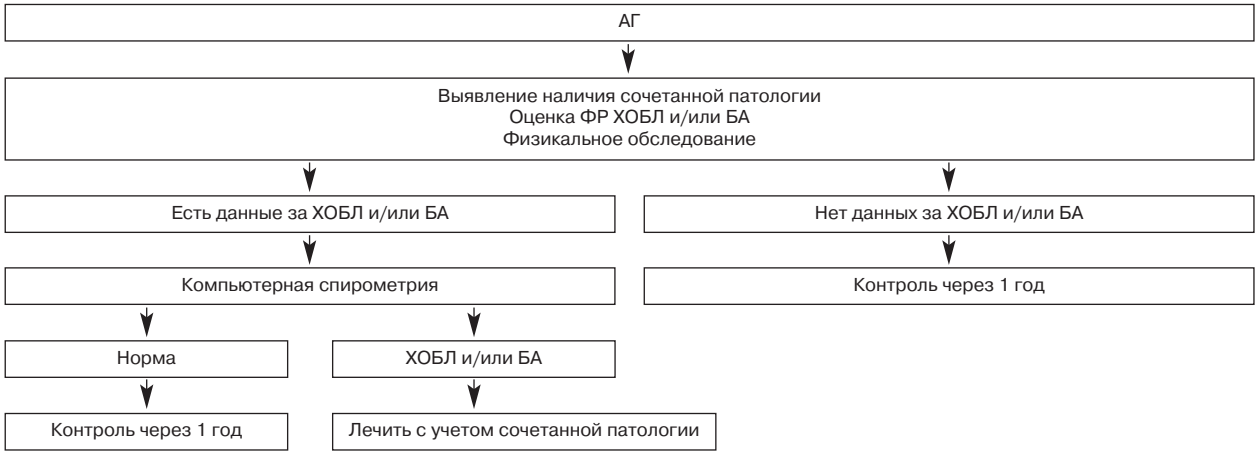
Группы	Характеристика
A	Низкий риск обострений; 0–1 обострений в год Меньше симптомов; опросники mMRC 0–1 или CAT<10 Спирометрический класс 1 или 2
B	Низкий риск обострений; 0–1 обострений в год Больше симптомов; опросники mMRC⩾1 или CAT⩾10 Спирометрический класс 1 или 2
C	Высокий риск обострений; 2 и более обострений в год Меньше симптомов; опросники mMRC 0–1 или CAT<10 Спирометрический класс 3 или 4
D	Высокий риск обострений; 2 и более обострений в год Больше симптомов; опросники mMRC⩾1 или CAT⩾10 Спирометрический класс 3 или 4

Таблица 9. Дифференциальная диагностика ХОБЛ

Бронхиальная астма	Начало более частое в раннем возрасте Высокая вариабельность симптомов Усиление симптоматики по ночам или ранним утром Часто наличие в анамнезе аллергических заболеваний немедленного типа Семейный анамнез БА
Застойная сердечная недостаточность	Расширение границ сердца при рентгенологическом исследовании, наличие отека легких При спирометрии – рестриктивные нарушения
Бронхоэктазы	Большие объемы гнойной мокроты Ассоциация с бактериальной инфекцией При рентгенографии (КТ) – расширения бронхов, утолщение бронхиальных стенок
Туберкулез	Чаще в местах с высокой распространенностью туберкулезной инфекции Начало в любом возрасте При рентгенографии инфильтраты в легких или очаговые поражения Микробиологическое подтверждение
Облитерирующий бронхиолит	Развитие в молодом возрасте Связи с курением не установлено В анамнезе может быть ревматоидный артрит или острое воздействие дыма На КТ на выдохе определяются очаги пониженной плотности

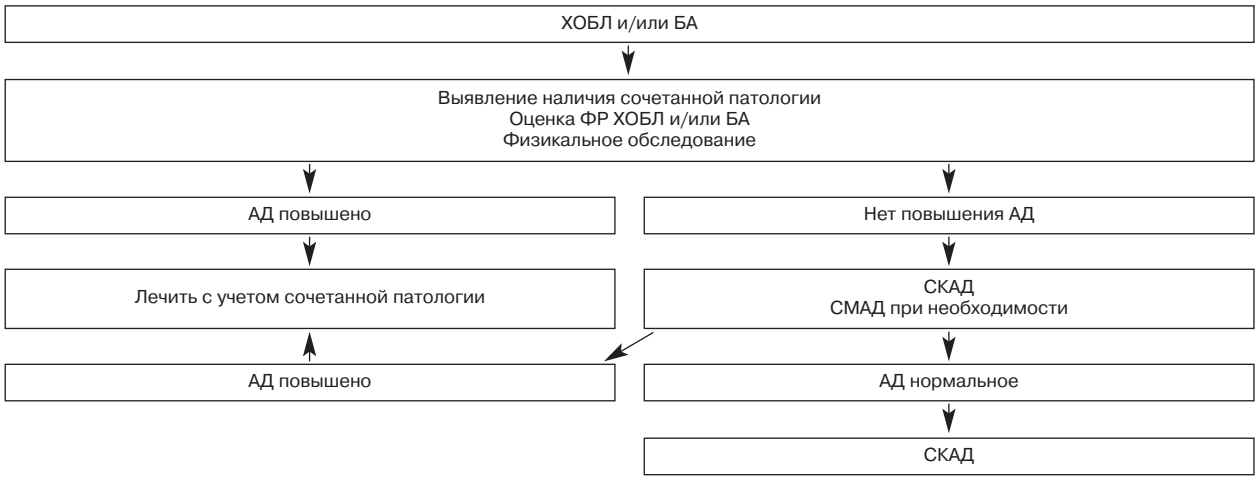
Рис. 2. Диагностический алгоритм у пациента с АГ.

а



Диагностический алгоритм у пациента с ХОБЛ.

б

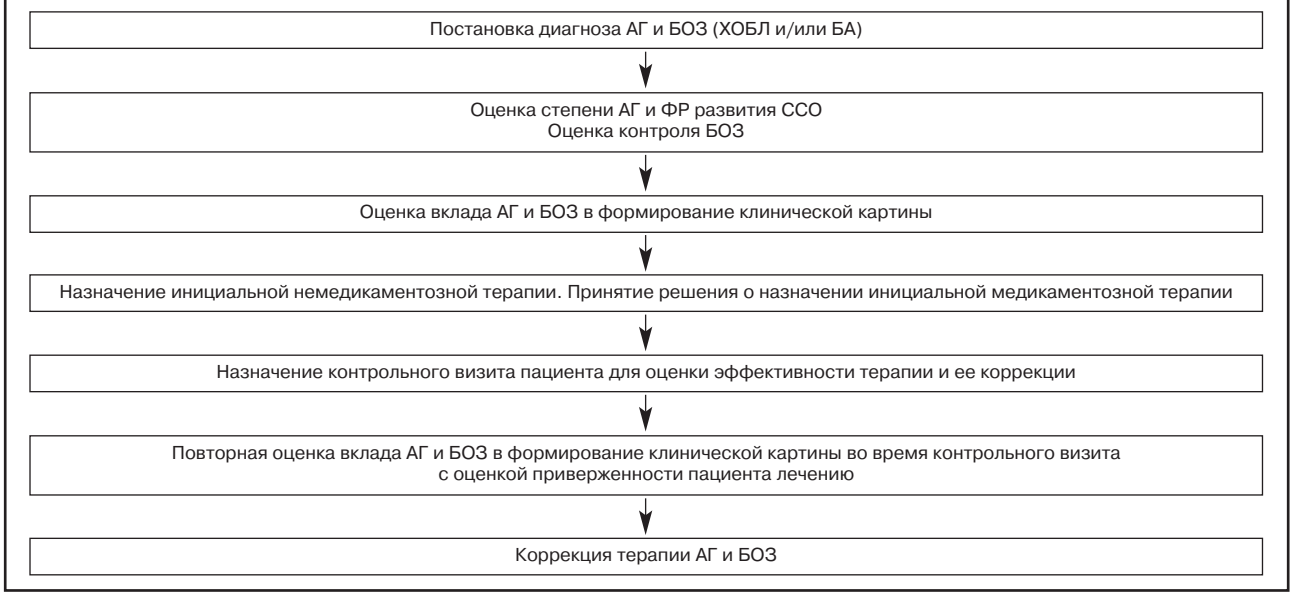


тов с ХОБЛ, но их отсутствие не исключает наличие заболевания;
- оценивают состояние, положение больного (вынужденное положение);
- измеряют рост и массу тела с вычислением ИМТ в кг/м^2 и окружность талии (ОТ);
- определяют наличие набухания шейных вен;
- наличие цианоза (диффузный, периферический – мочек ушей, кончика носа, ногтей и т.д. – так называемый акроцианоз);
- наличие отеков, их локализацию и степень выраженности;
- наличие громкого и/или свистящего дыхания;
- оценивают форму грудной клетки;
- оценивают участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, мышц плечевого пояса, спины, брюшной стенки;
- при пальпации возможно определение резистентности грудной клетки, отставание одной половины грудной клетки при дыхании;

Таблица 10. Тактика ведения больных АГ в зависимости от риска ССО

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

Рис. 3. Подход к лечению пациента с АГ и бронхообструктивной патологией.



- выявляют ослабление голосового дрожания (во всех отделах или над определенной областью);
- при сравнительной перкуссии возможно появление коробочного звука над всей поверхностью легких;
- при топографической перкуссии – смещение границ вверх и вниз, увеличение ширины полей Кренига, ограничение экскурсии легких;
- при аускультации сердца возможно наличие акцента II тона над аортой;
- при аускультации легких возможно ослабленное дыхание, свистящие хрипы при обычном дыхании и на форсированном выдохе;
- повышение АД (методика описана в приложении).

При проведении лабораторно-инструментального обследования больного необходимо идти от простых методов исследования к более сложным. На первом этапе выполняют рутинные исследования, обязательные для каждого пациента. Если полученных на этом этапе данных достаточно для выбора тактики лечения, то на этом обследование может быть закончено. При необходимости рекомендуются дополнительные исследования.

Лабораторно-инструментальное обследование:

- АД по Короткову (методика описана в приложении);
- СКАД (методика описана в приложении);
- ЭКГ (давностью не более 1 мес);
- спирометрия на момент обследования (методика описана в приложении);
- лабораторные анализы (общий анализ крови и мочи, содержание в крови натощак глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), креатинина);
- рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции. При диагностике ХОБЛ рентгенография грудной клетки не играет существенной роли, но этот метод важен для исключения альтернативных заболеваний и/или наличия других коморбидных состояний (легочный фиброз, бронхоэктазы, заболевания плевры, кифосколиоз, кардиомегалия и т.д.). Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции.

Исследования, рекомендуемые дополнительно:

- СМАД. У пациентов с ХОБЛ/БА проведение СМАД имеет большое значение как для диагностики АГ, так и для ее лечения, поскольку у них часто наблюдается изменение суточного профиля АД. Для пациентов с ХОБЛ/БА характерно преобладание патологических типов суточной кривой АД, характеризующихся недостаточным снижением АД в ночные часы и часто встречающимся повышением АД ночью (выявляемость типа «night-peakers» у больных ХОБЛ и АГ в 4,7 раза выше, чем у пациентов с АГ без ХОБЛ). У пациентов с БА имеется обратная взаимосвязь между величиной степени ночного снижения САД и частотой ночных приступов одышки (r=-0,26; p<0,05) и повышения АД при снижении $ОФВ_1$ и пиковой скорости выдоха (ПСВ). Особенностью суточного профиля АД у пациентов с БА является связь подъемов АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) с частотой приступов одышки и выраженностью бронхообструкции [91, 92];
- ЭхоКГ;

- пульсоксиметрия, которая позволяет определить необходимость в поддерживающей оксигенотерапии, должна проводиться при $ОФВ_1$<35% от должного или наличии клинических признаков дыхательной/сердечной недостаточности. При сатурации менее 92% при дыхании атмосферным воздухом необходимо проведение исследования газового состава крови;
- КТ органов грудной клетки (в рутинной практике для диагностики БА и ХОБЛ не рекомендована) применяется при диагностических затруднениях или в случае необходимости решения вопроса о хирургическом лечении ХОБЛ;
- проведение бодиплетизмографии и определение диффузионной способности легких помогают определить тяжесть течения ХОБЛ, но не являются ключевыми для определения лечения;
- ультразвуковая допплерография (УЗДГ) брахиоцефальных и почечных артерий;
- исследование глазного дна;
- содержание в сыворотке крови мочевой кислоты, калия;
- определение С-реактивного белка;
- определение общего IgE, эозинофильного катионного белка в сыворотке крови и количества эозинофилов в мокроте у пациентов с возможной БА при наличии указаний на наличие аллергических реакций в анамнезе;
- определение микроальбуминурии (МАУ).

Дифференциальную диагностику ХОБЛ целесообразно проводить с заболеваниями, представленными в табл. 9.

Если данные обследования не выявляют БОЗ, то рекомендован контроль компьютерной спирометрии через 1 год. Если у пациента при осмотре не выявляется повышение АД и при этом имеются жалобы на повышение АД в вечернее/ночное время, рекомендованы самоконтроль АД (СКАД) и СМАД [20].

6. Общие принципы ведения больных

6.1. Цели лечения

Основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития ССО и смерти от них. Для достижения этой цели требуется:

а) снижение АД до целевого уровня;

б) коррекция всех модифицируемых ФР (курение, дислипидемия – ДЛП, гипергликемия, ожирение);

в) предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение ПОМ;

г) лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний – ИБС, сахарного диабета (СД) и т.д.

При ХОБЛ основные цели лечения могут быть объединены в 2 группы [9]:

1. Снижение симптоматики:

а) облегчение выраженности клинических проявлений;

б) увеличение толерантности к физической нагрузке;

в) улучшение статуса здоровья человека.

2. Снижение риска:

а) предотвращение/снижение темпа прогрессирования заболевания;

б) предотвращение и лечение обострений;

в) снижение смертности.

У тех пациентов с ХОБЛ, у которых имеется также и БА, к основным целям добавляется:

1) достижение и поддержание клинического контроля симптомов заболевания;

2) поддержание нормального уровня активности;

3) поддержание функции легких как можно ближе к нормальному уровню;

4) предотвращение обострений БА;

5) избегание побочных эффектов от противоастматических препаратов;

6) предотвращение смертности от БА [7].

В целом, цели лечения АГ и ХОБЛ идеологически совпадают, поэтому основную цель лечения пациентов, имеющих сочетанную патологию в виде АГ и БОЗ, можно определить как поддержание контроля заболеваний, предотвращение обострений, снижение риска развития осложнений и смерти от них, предупреждение прогрессирования заболеваний, улучшение статуса здоровья и качества жизни пациентов. Указанные цели должны достигаться назначением терапии с минимальными побочными эффектами.

6.2. Основные принципы терапии

После оценки состояния пациента вырабатывается индивидуальная тактика его ведения при наличии коморбидной патологии. Важнейшим ее аспектом является решение вопроса о целесообразности и выборе медикаментозной терапии. При этом необходимо учитывать, что у части пациентов с бронхообструктивной патологией устранение бронхообструкции в ряде случаев может приводить к нормализации АД. Тем важнее определить, кому из пациентов с АГ необходимо сразу начинать медикаментозную терапию АГ, а кому допустимо ограничиться изменением ОЖ в течение нескольких недель, сосредоточившись на терапии БА или ХОБЛ. При определении показаний к антигипертензивной терапии следует учитывать степень сердечно-сосудистого риска и величину АД. Степень сердечно-сосудистого риска служит основным показанием для назначения АГП (табл. 10) [20].

Пациентам с коморбидной патологией наряду с лекарственной терапией необходимо использовать немедикаментозные методы, снижая таким образом вероятность развития побочных эффектов.

При лечении больных необходимо достигать величины АД<140/90 мм рт. ст., что является его целевым уровнем. У пациентов с высоким и очень высоким риском ССО необходимо снизить АД до 140/90 мм рт. ст. в течение 4 нед. В дальнейшем при условии хорошей переносимости рекомендуется снижение АД до 130–139/80–89 мм рт. ст. При подборе антигипертензивной терапии следует иметь в виду, что бывает трудно достичь уровня целевого АД у пациентов с обострением ХОБЛ и/или БА, а также при наличии СД, ПОМ, у пожилых больных и уже имеющих ССО. При плохой переносимости снижения АД рекомендуется достижение его целевого уровня в несколько этапов. На каждой ступени АД снижается на 10–15% от исходного уровня за 2–4 нед с последующим перерывом на 4–6 нед для адаптации пациента к более низким величинам АД. В дальнейшем усиление антигипертензивной терапии в виде увеличения доз или количества принимаемых препаратов возможно только при условии хорошей переносимости уже достигнутого АД. Если переход на следующий этап вызывает ухудшение состояния пациента, целесообразно вернуться на предыдущий уровень еще на некоторое время. Антигипертензивная терапия не должна приводить к снижению САД<110–115 мм рт. ст. и ДАД<70–75 мм рт. ст. В это же время необходимо стремиться к улучшению контроля течения ХОБЛ и/или БА у пациента.

Схематично подход к лечению пациента с АГ и бронхообструктивной патологией представлен на рис. 3.

6.3. Немедикаментозное лечение

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

Образование входит одним из составных компонентов в реабилитационные программы. Образовательные программы должны включать в себя:

1. Базисные сведения о природе заболеваний.
2. Определение целей терапии.
3. Принципы основных подходов к терапии.

4. Обсуждение важности плановых визитов к врачу.
5. Обсуждение важности исключения влияния ФР.
6. Обсуждение важности соблюдения плана физических упражнений.
7. Обучение методам самоконтроля.
8. Обсуждение возможных побочных эффектов терапии при АГ и бронхообструктивной патологии.
9. Обучение и проверку правильности использования ингаляторов у пациентов с ХОБЛ и/или БА.
10. Показания для обращения за медицинской помощью.
11. Тактику поведения при потере контроля над заболеванием.
12. При необходимости – составление индивидуализированного письменного плана лечения.

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

Снижение контакта пациента с поллютантами и выявленными аллергенами может быть более тяжелой задачей, но к этому необходимо предпринимать попытки. Результаты лечения улучшает поддержание контакта пациентов с медицинским персоналом. Согласно опросникам, при наличии более частых контактов и персонального плана лечения в течение стабильного периода ХОБЛ снижается время, требующееся пациенту после обострения для восстановления до прежнего уровня (категория доказательности В) [37].

Существуют данные, что индивидуализированные письменные планы помогают пациентам с БА вносить коррективы в их лечение при изменении контроля заболевания, основываясь на жалобах и/или данных ПСВ [93, 94]. Поэтому у тех пациентов, у которых имеется сочетание ХОБЛ и БА, возможно применение данного подхода. При этом итоги исследований, посвященных оценке его эффективности, учитывая малое количество работ и различие результатов, не позволяют сформировать окончательное заключение относительно целесообразности его применения абсолютно для всех пациентов. Возможно, это связано с тем, что применяемые формы таких планов значительно различаются, они не могут сравниваться напрямую и имеют разную эффективность [51]. Максимальная эффективность индивидуализированных письменных планов отмечена при применении комплексного подхода, заключающегося в обучении пациентов, самоконтроле, регулярном общении с врачом и наличии персонального плана лечения (уровень доказательности А) [7]. Внедрение мобильных форм контроля БА, основанных на использовании компьютеров, сотовых телефонов, в настоящий момент не продемонстрировало большей эффективности по сравнению со стандартными методами контроля в соответствии с существующими руководствами как с клинической, так и с экономической точки зрения (категория доказательности В) [38].

Выявление и устранение ФР крайне важно как при АГ, так и при ХОБЛ. **Отказ от курения** чрезвычайно важен для всех больных, вне зависимости от тяжести заболеваний (уровень доказательности А).

Основные позиции практических рекомендаций по отказу от курения следующие [95]:

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

Пациентам с АГ необходимо учитывать, что никотин оказывает прессорное действие и снижает эффективность АГП. Продемонстрировано, что у курильщиков снижается ответ на применение ИГКС, а значит, данным пациентам требуется повышать дозировку препаратов [7], что увеличивает риск развития побочных эффектов.

Немедикаментозные методы лечения также включают в себя **изменение режима питания** (увеличение потребления растительной пищи, калия, кальция и магния с уменьшением потребления животных жиров и поваренной соли до 5 г/сут), снижение потребления алкогольных напитков до 30 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин. Ожирение в 2 раза увеличивает риск развития АГ, поэтому снижение массы тела у больных АГ в настоящее время рассматривается как один из мощных факторов, способствующих нормализации АД. Во многих исследованиях была доказана клиническая эффективность снижения избыточной массы тела. Однако эффективность различных диет при ожирении невысока, достигнутое при их соблюдении снижение массы тела кратковременно, а препараты, которые использовались для снижения массы, имели многочисленные побочные эффекты. В нескольких исследованиях была продемонстрирована возможность снижения АД при модификации диеты [96, 97], особенно при ее обогащении полиненасыщенными жирными кислотами. Соблюдение простейших диетических рекомендаций в виде снижения потребления натрия с пищей, увеличения потребления овощей и фруктов с уменьшением потребления животных жиров способствует снижению АД, улучшает показатели липидного и углеводного обмена. Антигипертензивный эффект ограничения потребления поваренной соли хорошо известен и доказан в многочисленных исследованиях с применением низкосолевой диеты. Наибольший эффект низкосолевой диеты выявлен у лиц пожилого возраста, что особенно актуально для пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ, так как частота развития этой сочетанной патологии существенно увеличивается с возрастом. Умеренное снижение потребления натрия легко достижимо пациентом, если он ограничит потребление продуктов с высоким содержанием соли и жиров, будет избегать продуктов с высоким содержанием натрия, таких как чипсы, соленый арахис, готовое мясо, колбасы, сыры, и не будет дополнительно досаливать пищу при ее приготовлении и еде.

Таблица 11. Эффективность основных методов немедикаментозной коррекции АД

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

У пациента с ХОБЛ диета должна быть сбалансированной и полноценной [9]. При наличии сочетанной БА ситуация иная: контроль заболевания достигается труднее у пациентов с ожирением [98, 99, 56], ответ на ИГКС у таких больных снижен [100]. Необходимо учитывать, что респираторная симптоматика у пациентов с ожирением может имитировать симптомы БА, поэтому необходимо при постановке диагноза опираться на результаты объективных методов исследования (спирометрия) [101]. При наличии сочетанной БА снижение массы тела приводит к улучшению контроля заболевания и функции легких, уменьшает потребление медикаментов [102, 103], таким образом снижая вероятность развития побочных эффектов у пациентов с сопутствующей АГ.

Важным компонентом немедикаментозной терапии является **дозированная физическая нагрузка**, которая помогает снизить АД и уменьшить риск развития ССО. Положительное влияние физических нагрузок на снижение риска ССО обусловлено нормализацией активности симпатоадреналовой системы, снижением массы тела, меньшей частотой курения, улучшением показателей липидного и углеводного обмена, лучшей перфузией тканей, повышением устойчивости к психологическому стрессу и положительным влиянием на процесс ремоделирования сердца и сосудов [104]. Анализ влияния различных видов физической нагрузки на величину АД показал, что статические (изометрические) упражнения противопоказаны больным АГ, так как они вызывают значительное повышение АД. Поэтому больным АГ рекомендуются регулярные изотонические аэробные (динамические) физические нагрузки по 30–40 мин не менее 4 раз в неделю.

К сожалению, в настоящее время многие врачи считают, что снижение риска АД и ССО у больных АГ возможно только при проведении медикаментозной АГ [105]. Однако немедикаментозное лечение АГ также приводит к снижению АД (табл. 11) [106].

При ХОБЛ крайне важны физические нагрузки и проведение реабилитационных программ. Чем больше продолжительность программы, тем лучше достигается результат (минимально в течение 6 нед) [107, 108]. Доказательная база эффективности изолированных физических упражнений при ХОБЛ, к сожалению, мала и основана на результатах применения комплексных реабилитационных программ (в которых физические упражнения обладают наибольшей эффективностью). Однако роль физических нагрузок в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистой патологии позволяет настоятельно рекомендовать ежедневные физические упражнения. При отсутствии возможности участия в полноценной реабилитационной программе целесообразно рекомендовать пациенту с ХОБЛ как минимум ежедневную ходьбу в течение 20 мин. Несмотря на то, что требуется уточнение критериев отбора пациентов для участия в реабилитационных программах при ХОБЛ, у всех пациентов с данной патологией улучшается переносимость физической нагрузки, уменьшаются одышка и слабость (уровень доказательности А). В нескольких исследованиях отмечен положительный эффект уже 1-го курса легочной реабилитации у пациентов с одышкой (MRC>1) и обострениями ХОБЛ. Положительный эффект убывает после окончания реабилитационной программы, но если пациент в домашних условиях продолжает выполнять упражнения, то его статус здоровья остается большим, чем до начала реабилитации (уровень доказательности В) [9].

У пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА при физической нагрузке может развиваться бронхоспазм, поэтому часто у этих пациентов снижена толерантность к физической нагрузке вследствие снижения повседневной активности.

Рис. 4. Лечение АГ у пациентов с ХОБЛ и/или БА.

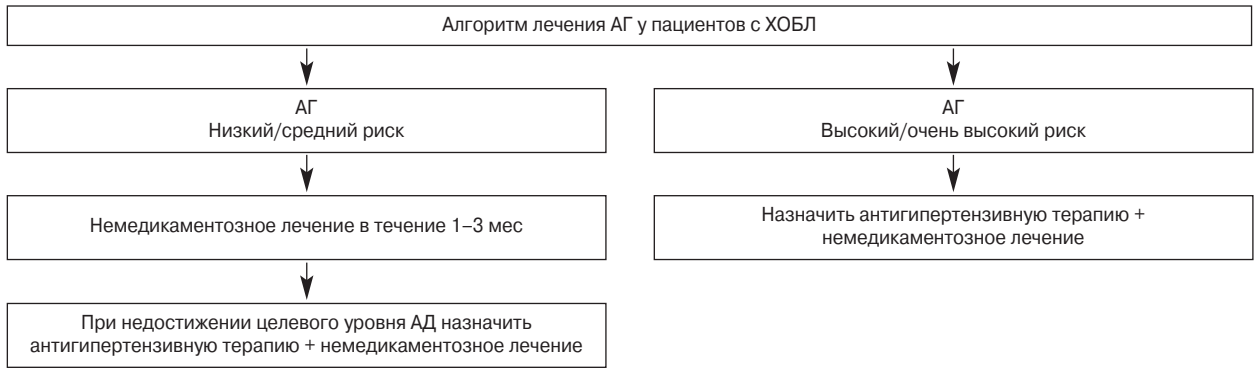
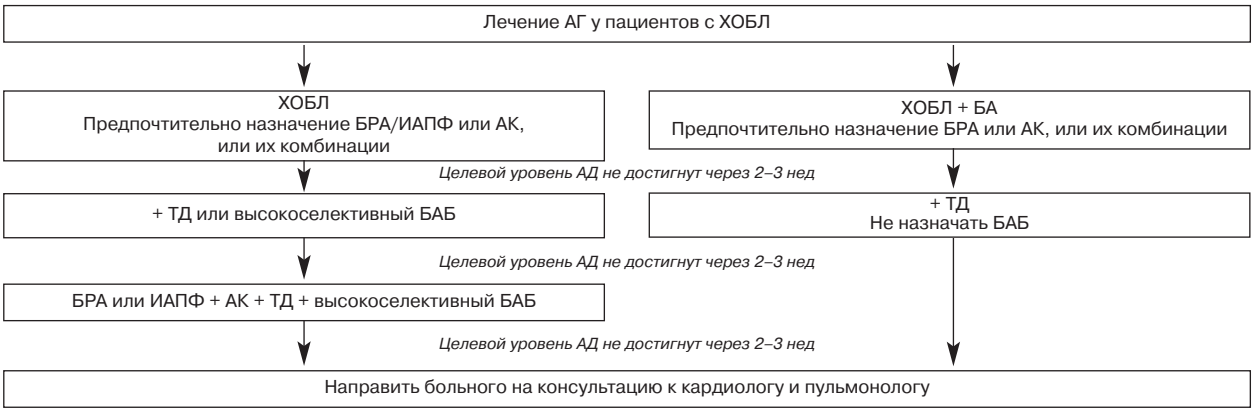


Рис. 5. Антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД у пациентов с ХОБЛ и/или БА.



При назначении бронхолитической терапии необходимо максимальное достижение контроля ХОБЛ и/или БА, минимизируя дозировки КДБА и М-холинолитиков. Предпочтительно использовать комбинации препаратов, снижая дозу каждого из них.

Таблица 12. Преимущественные показания к назначению различных групп АГП

ИАПФ	БРА	ББ	АК (дигидропиридиновые)
• ХСН • ИБС • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия • Протеинурия/МАУ • ГЛЖ • Мерцательная аритмия пароксизмальная • СД • МС • Дисфункция ЛЖ • Атеросклероз сонных артерий • ХОБЛ	• ХСН • ИБС • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия • Протеинурия/МАУ • ГЛЖ • Мерцательная аритмия пароксизмальная • СД • МС • Дисфункция ЛЖ • Пожилые • Кашель при приеме ИАПФ • ХОБЛ + БА	• ИБС • Перенесенный ИМ • ХСН • Тахиаритмии • Глаукома • Беременность • ХОБЛ	• Пожилые • ИСАГ • ИБС • ГЛЖ • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Беременность • ХОБЛ + БА

АК (верапамил/дилтиазем)	ТД	Диуретики (антагонисты альдостерона)	Диуретики петлевые
• ИБС • Атеросклероз сонных артерий • Суправентрикулярные тахиаритмии	• Пожилые • ИСАГ • ХСН	• ХСН • Перенесенный ИМ	• Конечная стадия ХПН • ХСН

Анализ имеющихся данных показывает, что физические тренировки у пациентов с БА увеличивают кардиореспираторную выносливость и хорошо переносятся больными, поэтому при стабильном течении БА целесообразно рекомендовать физические упражнения без опасений развития ухудшения состояния [109].

Одним из простых методов оценки физической выносливости пациентов является тест с шестиминутной ходьбой, используя который, как врачи, так и пациенты самостоятельно могут оценить толерантность к физической нагрузке и эффективность реабилитационных программ (методика описана в приложении).

При наличии хронической дыхательной недостаточности назначение **длительной оксигенотерапии** (более 15 ч в сутки) увеличивало выживание пациентов с ХОБЛ [110] (уровень доказательности В). Показаниями к данной терапии являются PaO_2<7,3 kPa (55 mmHg) или SaO_2<89% с наличием или отсутствием гиперкапнии, подтвержденные 2 раза за 3 нед (уровень доказательности В) или PaO_2 между 7,3 kPa (55 mmHg) и 8,0 kPa (60 mmHg), если есть свидетельства легочной гипертензии, сердечной недостаточности с периферическими отеками или полицитемии – гематокрит выше 55% (уровень доказательности D). Учитывая, что у ряда пациентов АД снижается после устранения гипоксии и уменьшения бронхоспазма, целесообразно мониторировать уровень АД после назначения долгосрочной оксигенотерапии.

6.4. Медикаментозная терапия

6.4.1. Медикаментозное лечение АГ

При проведении медикаментозной терапии пациентам с АГ необходимо добиваться постепенного снижения АД до целевых уровней (менее 140/90 мм рт. ст.). Для длительной антигипертензивной терапии следует использовать препараты пролонгированного действия, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме. Количество назначаемых препаратов зависит от исходного уровня АД и СЗ. Для пациентов с низким или средним сердечно-сосудистым риском на старте лечения возможно назначение монотерапии с последующим увеличением количества и/или доз лекарственного средства при необходимости. Однако пациентам с высоким и очень высоким риском следует сразу назначать комбинацию 2 АГП. У 15–20% пациентов контроль АД не может быть достигнут при использовании 2 препаратов. В этом случае используется комбинация из 3 и более лекарственных средств. Пациентам с АГ и ХОБЛ, в том числе и с сопутствующей БА, в зависимости от сердечно-сосудистого риска на старте лечения также возможно назначение монотерапии с последующим увеличением количества и/или доз лекарственного средства при необходимости и комбинации 2 АГП (рис. 4). При назначении терапии пациентам с сочетанием АГ и ХОБЛ необходимо учитывать наличие коморбидной БА, так как при этом целесообразно проводить коррекцию назначаемой терапии, как представлено на рис. 5. Тем пациентам, для которых характерно повышение АД только во время бронхообструкции, при необходимости возможно кратковременное назначение АК на фоне адекватной терапии ХОБЛ с последующей оценкой величины АД и необходимости проведения постоянной антигипертензивной терапии после купирования обструкции бронхов [111]. Рандомизированные многоцентровые исследования, оценивающие эффективность и безопасность основных групп АГП у больных АГ с БОЗ не проводились, поэтому все имеющиеся исследования соответствуют уровню доказательности С [112].

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов АГП: ингибиторы ангиотензипревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов А I (БРА), антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (БАБ), диуретики. В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться α-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина (см. рис. 5).

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются наличие у больного ФР, ПОМ, АКС, поражения почек, метаболического синдрома (МС), СД (табл. 12), предыдущие индивидуальные реакции на препараты различных классов, СЗ, при которых необходимо назначение или ограничение применения АГП различных классов, и вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены из-за их наличия. Результатами многоцентровых рандомизированных исследований доказано, что ни один из основных классов АГП не имеет существенных преимуществ для снижения АД. Назначение любого АГП или их комбинации должно основываться на доказанной эффективности и безопасности применения именно этого препарата пациентом в конкретной клинической ситуации. У пациентов с сопутствующей патологией рациональный выбор АГП особенно сложен. При сочетании у одного пациента АГ и ХОБЛ, и/или БА имеются свои ограничения и показания к назначению АГП (см. табл. 12).

Особенности применения АГП у пациентов с ХОБЛ и БА

ИАПФ

Для ИАПФ доказано наличие антигипертензивного и антиангинального эффектов, они замедляют темп про-

грессирования ПОМ и приводят к регрессу их патологических изменений (уровень доказательности А). Наиболее выраженное антигипертензивное действие ИАПФ оказывают на пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), но они не могут полностью подавить избыточную активность РААС, так как до 70–80% ангиотензина (А) II синтезируется в органах и тканях без участия АПФ с помощью других ферментов (химазы, катепсина и т.д.), а при лечении ИАПФ синтез А II может переключаться с АПФ-зависимого пути на другие. Это объясняет возможность «ускользания» антигипертензивного эффекта при лечении ИАПФ, особенно на фоне высокосолевой диеты, и служит обоснованием для применения препаратов, подавляющих активность А II независимо от пути его образования. Помимо этого, ИАПФ влияют на деградацию брадикинина, что часто приводит к развитию таких характерных побочных эффектов, как сухой кашель и ангионевротический отек, но при этом усиливает их антигипертензивный эффект.

Кашель является наиболее частым явлением со стороны органов дыхания, возникающим при использовании ИАПФ [113]. Это нежелательное явление (НЯ) было зарегистрировано при использовании всех препаратов данной группы. При назначении ИАПФ у пациентов как с бронхообструктивной патологией, так и без таковой отмечается возникновение кашля с частотой до 10–25%, что существенно снижает приверженность этих больных лечению [114, 115]. Большинство исследователей считают, что появление кашля при приеме ИАПФ происходит из-за накопления в эпителии бронхов брадикинина [1–4, 116–119]. Помимо этого, у больных с БОЗ брадикинин стимулирует избыточную продукцию простагландинов и тромбоксанов, что тоже вызывает кашель. Кашель и бронхоспазм при лечении ИАПФ также связаны с избыточным накоплением в ткани легких субстанции Р из-за нарушения ее метаболизма на фоне блокады АПФ [120] и увеличения продукции NO в дыхательных путях [121]. Несмотря на эти данные, остается без ответа вопрос, почему кашель возникает не у всех больных, принимающих ИАПФ. Индивидуальные различия могут быть обусловлены генетическим полиморфизмом АПФ и рецепторов брадикинина. Существуют данные, что у части пациентов, в основном с сопутствующей БА, применение ИАПФ может приводить к развитию бронхоспазма и одышке из-за накопления бронхоирритантов (брадикинина и субстанции Р) [122]. Однако очень редко бронхоспазм возникал при приеме каптоприла и у пациентов, не имеющих бронхообструктивных заболеваний [123]. В механизме развития бронхоспазма на прием ИАПФ важную роль играет гиперреактивность бронхов. Например, прием эналаприла у пациентов, отмечавших наличие кашля, приводил к снижению концентрации гистамина в бронхопровокационной пробе с гистамином, вызывающим снижение $ОФВ_1$ на 20% по сравнению с исходной величиной [124]. Таким образом, в настоящее время недостаточно клинических данных, позволяющих однозначно судить о безопасности применения ИАПФ у больных ХОБЛ с сопутствующей БА, что требует проведения дополнительных клинических и эпидемиологических исследований [114]. По имеющимся в настоящее время данным, лечение ИАПФ при ХОБЛ, повидимому, более безопасно, чем при БА. Длительное применение ИАПФ у части больных с ХОБЛ в сочетании с БА приводит к обострениям и появлению одышки. Кашель при назначении ИАПФ может приводить к необоснованному усилению бронхолитической терапии и снижает приверженность пациентов лечению. Помимо этого, при лечении ИАПФ возможно «ускользание» антигипертензивного эффекта терапии.

БРА

БРА оказывают положительное влияние на состояние всех органов-мишеней, снижают риск развития всех ССО и характеризуются наиболее высокой приверженностью пациентов лечению (уровень доказательности А). Антигипертензивная эффективность БРА не зависит от активности РААС, пола и возраста пациента. БРА, в отличие от ИАПФ, не вызывают кашель и накопление бронхоирритантов [125] из-за отсутствия влияния на АПФ и, соответственно, деградацию брадикинина и субстанции Р. Имеются экспериментальные данные, что применение БРА способно предотвращать повреждение легких, вызванное сигаретным дымом, что может быть особенно актуальным у пациентов с ХОБЛ [126]. БРА уменьшают повреждение паренхимы легких за счет противовоспалительного действия и снижения выраженности утолщения стенок воздухоносных путей. Возможно, эти экспериментальные данные в дальнейшем могут быть использованы для лечения пациентов с ХОБЛ.

АК

Для АК доказан выраженный антигипертензивный эффект, за счет которого они положительно влияют на состояние органов-мишеней. Помимо антигипертензивного, АК оказывают антиангинальное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов, достоверно уменьшают риск развития МИ. Имеются значительные различия в способности АК влиять на миокард, сосудистую стенку и проводящую систему сердца. Дигидропиридины оказывают выраженное селективное действие на мускулатуру сосудов, приводя к расширению периферических артерий, снижая АД, не влияют на проводящую систему сердца и практически не вызывают снижения сократимости миокарда. Для недигидропиридиновых АК (верапамил и дилтиазем) характерно отрицательное ино- и дромотропное действие. Все АК метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Дигидропиридиновые АК – единственная группа АГП, не имеющая абсолютных противопоказаний к назначению.

АК длительное время являются препаратами выбора для лечения АГ у пациентов с обструктивными заболеваниями легких. Применение АК у пациентов с бронхообструктивной патологией безопасно и даже может привести к снижению гиперреактивности бронхов и повышению бронходилатирующего эффекта β_2-агонистов (уровень доказательности С) [112]. Так, для нифедипина показана способность снижать бронхоконстрикторный эффект гистамина и холодного воздуха [127]. Но дигидропиридиновые АК, как и бронхолитические препараты, приводят к учащению ЧСС, которая у пациентов с АГ и ХОБЛ и так выше, чем у больных АГ без ХОБЛ [128]. Недигидропиридиновые АК дополнительно уменьшают ЧСС, что важно для пациентов с ХОБЛ, в том числе и с сопутствующей БА, принимающих бронходилататоры, и являются более предпочтительными к назначению при наличии тахикардии. Для ретардных форм верапамила показано не только снижение АД и ЧСС, но и увеличение постбронходилатационного $ОФВ_1$ [129]. Дополнительным показанием к назначению АК является развитие легочного сердца и вторичной легочной гипертензии, так как АК являются препаратами выбора для лечения легочной гипертензии. Тем не менее большие дозы АК способны подавлять компенсаторную вазоконстрикцию мелких артериол и приводить к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения, усиливая гипоксию из-за дилатации легочных артериол в плохо перфузируемых зонах легких. Таким образом, АК характеризуются выраженной антигипертензивной эффективностью, положительным влиянием на бронхиальную проходимость и реактивность, способностью уменьшать давление в легочной артерии и небольшой частотой развития НЯ [120, 122].

ТД

Эффективность лечения тиазидными диуретиками (ТД) в отношении снижения АД и уменьшения сердечно-сосудистой смертности доказана в многочисленных ис-

следованиях и по результатам метаанализов (А). Лечение высокими дозами ТД (гидрохлоротиазид 50–100 мг/сут) способно ухудшать показатели углеводного, липидного, пуринового обмена и снижать величину калия в плазме крови [130, 131]. Использование низких доз ТД (12,5–25 мг/сут гидрохлоротиазида), как правило, не сопровождается ростом числа новых случаев СД и повышением величины ОХС по сравнению с плацебо [132]. Эффективность и безопасность индапамида и низких доз гидрохлоротиазида (6,25–12,5 мг), особенно в составе комбинированной терапии с БРА или ИАПФ, не ставится под сомнение. Единственным абсолютным противопоказанием к назначению ТД является подагра.

ТД могут быть назначены пациентам с ХОБЛ, особенно в сочетании с БРА. Они не изменяют вентиляционно-перфузионное соотношение, так как не оказывают непосредственного влияния на тонус легочных артериол, а также мелких и средних бронхов. При сопутствующей сердечной недостаточности с застоем в малом круге кровообращения петлевые диуретики являются средством выбора, поскольку снижают повышенное давление в легочных капиллярах. Однако при назначении ТД и/или петлевых диуретиков больным АГ с БОЗ существенно возрастает риск возникновения НЯ в виде гипокалиемии, который увеличивается при одновременном применении β_2-агонистов, ИГКС и системных ГКС. Частота развития гипокалиемии при сочетанном применении ТД и/или петлевых диуретиков с β_2-агонистами возрастает вследствие способности последних увеличивать поступление калия в клетку, что снижает его концентрацию в плазме крови. А использование ИГКС в больших дозах, и особенно системных ГКС, усиливает экскрецию калия с мочой [114]. У больных с БОЗ даже небольшая потеря калия негативно влияет на работу дыхательной мускулатуры и может способствовать прогрессированию дыхательной недостаточности, что ведет к развитию метаболического алкалоза, угнетению дыхательного центра и существенно ухудшает показатели газообмена. Диуретики также могут нарушать реологические свойства мокроты и ухудшать мукоцилиарный клиренс, особенно во время обострения. Таким образом, назначать ТД и петлевые диуретики этим пациентам нужно с аккуратностью, поскольку вероятность развития НЯ может усиливаться при назначении β_2-агонистов, и особенно системных стероидов [133].

БАБ

Показаниями для их назначения у больных АГ служат стабильная стенокардия, перенесенный ИМ, ХСН, тахиаритмии (уровень доказательности А), глаукома и беременность. В настоящее время пациентам с АГ предпочтительно назначение высокоселективных БАБ (бисопролол и метопролола сукцинат замедленного высвобождения) и имеющих дополнительные свойства (небиволол и карведилол), так как в многоцентровых исследованиях была показана достоверно меньшая способность атенолола предупреждать МИ по сравнению с другими АГП [134, 135]. БАБ широко применяются для лечения различных ССЗ – АГ, ИБС, ХСН и др. Их эффективность, положительное влияние на прогноз доказаны в ряде многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований, они снижают риск и частоту ССО, положительно влияют на прогноз, уменьшают клинические проявления заболеваний и улучшают качество жизни больных. Однако у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями БАБ могут стать причиной развития бронхоспазма, особенно при использовании неселективных препаратов [114]. Из-за этого препараты группы БАБ очень редко назначаются пациентам с сочетанной кардиореспираторной патологией, что резко ограничивает их применение в терапевтической практике. Селективные БАБ имеют большее сродство к β_1-адренорецепторам, которые в основном находятся в стенках сосудов, в то время как в стенках бронхов преобладают β_2-адренорецепторы. Использование селективных БАБ в малых и средних дозах оказывает менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и снижает риск развития бронхоспазма. Однако кардиоселективность БАБ неодинакова. Индекс ci/b1 к ci/b2, характеризующий степень кардиоселективности, составляет 1,8:1 для неселективного пропранолола, 1:35 – для атенолола и бетаксолола, 1:20 – для метопролола и 1:75 – для бисопролола [136] и 1:293 – для небиволола [137], следовательно, отличны и клинические эффекты данных препаратов. Кроме того, следует помнить, что степень селективности любых БАБ всегда существенно уменьшается с увеличением дозы препарата.

В настоящее время ряд исследований, проведенных на ограниченном числе больных, показал, что применение небольших доз высокоселективных БАБ (бисопролол, небиволол, метопролола сукцинат замедленного высвобождения) допустимо у пациентов с ХОБЛ [138–142] под контролем показателей функции внешнего дыхания. В исследовании пациентов с изолированной систолической АГ (ИСАГ) и ИБС с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких и СД изучалось влияние наиболее часто применяемых в клинической практике БАБ (атенолола, метопролола и бисопролола) на спирометрические показатели, углеводный обмен и качество жизни. Показано, что бисопролол не оказывал влияния на бронхиальную проходимость, не ухудшал углеводный обмен у пациентов с СД и достоверно улучшал

Таблица 13. 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 • ХОБЛ	• ИБС • ГЛЖ • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • ДЛП • СД • МС • Пожилые • ИСАГ • ХОБЛ	• ХСН • Диабетическая и недиабетическая нефропатия • МАУ • ГЛЖ • СД • МС • Пожилые • ИСАГ • Кашель при приеме ИАПФ • ХОБЛ+БА	• ИБС • ГЛЖ • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • ДЛП • СД • МС • Пожилые • ИСАГ • Кашель при приеме ИАПФ • ХОБЛ+БА

АК+ТД	АК+БАБ	ТД+БАБ
• ИСАГ • Пожилые • ИБС	• ИБС • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Тахиаритмии • ИСАГ • Пожилые • Беременность	• ХСН • Перенесенный ИМ • Тахиаритмии • Пожилые

Примечание. АК – дигидропиридиновый.

качество жизни. Таким образом, терапия бисопрололом является более предпочтительной по сравнению с применением метопролола и атенолола при лечении пациентов с сопутствующими ХОБЛ и/или СД [143].

Имеются опубликованные сведения, что применение высокоселективных ББАБ при легкой и средней степени тяжести БА не приводило к развитию значимых побочных эффектов [144]. По результатам метаанализов показано, что 1-я доза высокоселективных ББАБ часто вызывает небольшое снижение $ОФВ_1$, не приводящее к неблагоприятным эффектам на респираторный тракт, по сравнению с плацебо. Дальнейшее лечение ББАБ длительностью до нескольких недель не вызывало ухудшения показателей функции внешнего дыхания и клинических проявлений БА. При этом длительное применение ББАБ приводило к приросту спирометрических показателей и увеличению ответа на пробу с β-агонистом при сочетанном применении ББАБ и β-агонистов, увеличивающегося по мере продолжения лечения ББАБ [138, 145, 146].

Таким образом, неселективные ББАБ не рекомендуется назначать пациентам с обструктивной патологией легких. Применение высокоселективных ББАБ (бисопролол, небиволол, метопролола сукцинат замедленного высвобождения) допустимо у пациентов с ХОБЛ под контролем показателей функции внешнего дыхания при наличии показаний со стороны сердечно-сосудистой патологии. Назначение ББАБ пациентам с ХОБЛ в сочетании с БА в рутинной практике противопоказано, однако врач может рассмотреть возможность осторожного применения небольших доз высокоселективных ББАБ (бисопролола или небиволола) под обязательным контролем показателей функции внешнего дыхания у пациентов с ИМ и АГ.

Помимо монотерапии при лечении АГ используются комбинации из 2, 3 и более АГП [147–149], кратность назначения которых может быть различной. Следовательно, применение препаратов в виде комбинированной терапии должно отвечать следующим условиям:

- препараты должны иметь взаимодополняющее действие;
- должно достигаться улучшение результата при их совместном применении;
- препараты должны иметь близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели, что особенно важно для фиксированных комбинаций.

Комбинации 2 АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные [150]. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рацио-

Таблица 14. Основные препараты для лечения ХОБЛ и БА

$β_2$-Агонисты	*Короткодействующие*	Левалбутерол
		Сальбутамол
		Тербуталин
		Фенотерол
	Пролонгированные	Арформотерол
		Индакатерол
		Сальметерол
		Тулобутерол
		Формотерол
Антихолинергические препараты	*Короткодействующие*	Ипратропиум бромид
		Окситропиум бромид
	Пролонгированные	Аклидиниум бромид
		Гликопирроний бромид
		Тиотропиум бромид
Метилксантины		Аминофиллин
		Теофиллин
ИГКС		Беклометазона дипропионат
		Будесонид
		Мометазона фуроат
		Триамцинолона ацетонид
		Флутиказона пропионат
		Флунизолид
		Циклесонид
ИФДЭ-4		Рофлумиласт
Системные ГКС		Метилпреднизолон
		Преднизолон
Фиксированные комбинации	*КДБА+КДХЛ*	Сальбутамол/Ипратропиум
		Фенотерол/Ипратропиум
	ИГКС+ДДБА	Сальметерол + Флутиказон
		Формотерол + Беклометазон
		Формотерол + Будесонид

Примечание. В таблице внутри групп препараты представлены в алфавитном порядке.
ИФДЭ – ингибиторы фосфодиэстеразы.

Таблица 15. Схема терапии ХОБЛ стабильного течения (GOLD, 2010)

I – легкая	II – среднетяжелая	III – тяжелая	IV – крайне тяжелая
Уменьшение воздействия ФР, вакцинация →			
Короткодействующий бронхолитик →			
	Плановая терапия 1 или более длительнодействующим бронхолитиком; реабилитация		
		При частых обострениях – добавление ИГКС	
			Длительная кислородотерапия при хронической дыхательной недостаточности. Рассмотреть целесообразность хирургического лечения

Таблица 16. Подход к лекарственной терапии ХОБЛ*

Группа	Характеристика	Препараты 1-го выбора	Препараты 2-го выбора
A	Низкий риск обострений Меньше симптомов	КДБА по требованию *или* КДХЛ по требованию	ДДБА *или* ДДХЛ, *или* КДБА и КДХЛ
B	Низкий риск обострений Больше симптомов	ДДБА *или* ДДХЛ	ДДБА и ДДХЛ
C	Высокий риск обострений Меньше симптомов	ДДБА+ИГКС *или* ДДХЛ	ДДБА и ДДХЛ *или* ДДБА и ИФДЭ-4, *или* ДДХЛ и ИФДЭ-4
D	Высокий риск обострений Больше симптомов	ДДБА+ИГКС *и/или* ДДХЛ	ДДБА+ИГКС и ДДХЛ *или* ДДБА+ИГКС и ИФДЭ-4, *или* ДДБА и ДДХЛ, *или* ДДХЛ и ИФДЭ-4

*Внутри каждой ячейки препараты указаны в алфавитном порядке (не в порядке предпочтения).
ДДХЛ – пролонгированные М-холинолитики.

нальным комбинациям АГП. К ним относятся: ИАПФ + диуретик; БРА + диуретик; ИАПФ+АК; БРА+АК; дигидропиридиновый АК+ББ; АК + диуретик; ББ + диуретик.

При выборе комбинации ББ с диуретиком необходимо использовать сочетание небиволола, бисопролола, метопролола сукцината замедленного высвобождения или карведилола с гидрохлоротиазидом в дозе не более 6,25 мг/сут или индапамидом и избегать назначения этой комбинации больным с МС и СД. Основные показания к назначению рациональных комбинаций АГП представлены в табл. 13.

При выборе комбинации для пациента с АГ и ХОБЛ предпочтительно использовать сочетание БРА или ИАПФ с АК или ТД (см. табл. 10). При наличии сопутствующей БА лучше назначить комбинацию из БРА с АК или ТД (см. табл. 10). Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов. Однако предпочтение должно отдаваться фиксированным комбинациям АГП, содержащим 2 препарата в 1 таблетке. Отказаться от назначения фиксированной комбинации АГП можно только при абсолютной невозможности ее использования. Назначение фиксированной комбинации 2 АГП может быть первым шагом в лечении пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском [20].

К возможным комбинациям АГП относятся сочетания дигидропиридинового и недигидропиридинового АК, ИАПФ+ББ, БРА+ББ, ИАПФ+БРА, прямого ингибитора ренина или α-адреноблокатора со всеми основными классами АГП. Применение этих комбинаций в виде двухкомпонентной антигипертензивной терапии в настоящее время не является абсолютно рекомендованным, но и не запрещено. Однако сделать выбор в пользу такого сочетания лекарственных средств допустимо только при полной уверенности в невозможности использования рациональных комбинаций или по самостоятельному показанию [20].

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, ББ + недигидропиридиновый АК, ИАПФ + калийсберегающий диуретик, ББ + препарат центрального действия [20].

Многим пациентам, в том числе больным рефрактерной АГ, достичь целевого уровня АД возможно только с помощью трех- и более компонентной антигипертензивной терапии [20]. К рекомендуемым комбинациям 3 АГП относятся: ИАПФ + дигидропиридиновый АК+ББ; БРА + дигидропиридиновый АК+ББ; ИАПФ+АК + диуретик; БРА+АК + диуретик; ИАПФ + диуретик + ББ; БРА + диуретик + ББ; дигидропиридиновый АК + диуретик + ББ [20].

6.4.2. Медикаментозное лечение ХОБЛ

В ключевых руководствах по лечению ХОБЛ отмечено, что предпочтительным является ингаляционный путь введения препаратов, при котором лекарственный препарат попадает непосредственно в воздухоносные пути, создавая высокие локальные концентрации со значительно меньшим риском развития системных побочных эффектов [7, 9].

Для ингаляционной доставки препаратов могут использоваться:

1) дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ);
2) ДАИ, активируемые вдохом;
3) порошковые ингаляторы;
4) жидкостные дозированные ингаляторы;
5) небулайзеры.

Ключевым элементом при использовании ингаляторов является правильная техника ингаляции пациентом. Выбор средства доставки осуществляется индивидуально и зависит от особенностей и навыков пациента (например, плохая координация, неспособность сделать глубокий вдох, задержать дыхание и т.д.), доступности и цены. От правильности выбора средства доставки зависят эффективность терапии и комплаенс пациента.

При применении ДАИ использование спейсеров уменьшает количество критических ошибок, приводящих к снижению доставки препарата в легкие.

Проверку правильности использования ингаляторов необходимо проводить на каждом визите.

При ХОБЛ у пациентов в стабильном состоянии со снижением воздушного потока на вдохе возможно применение небулайзеров для доставки препаратов, однако для формирования окончательного заключения имеющихся данных недостаточно.

Учитывая различия патогенетических характеристик воспалительного процесса при ХОБЛ и БА (преимущественно нейтрофильное и эозинофильное, соответственно), лечение ХОБЛ направлено на снижение выраженности симптомов бронходилататорами, в то время как ключевой элемент лечения БА – терапия, направленная на подавление воспалительного процесса в бронхиальном дереве. Вследствие этого при данных заболеваниях тактика назначения препаратов (как бронходилатирующих, так и противовоспалительных) имеет существенные различия. Так, при БА в качестве монотерапии не назначают пролонгированные бронхолитические препараты, а при ХОБЛ – ИГКС.

Основные группы препаратов, предназначенных для лечения ХОБЛ и БА, представлены в табл. 14.

Лечение ХОБЛ

В настоящее время при лечении ХОБЛ ни один из препаратов не позволяет предупредить в перспективе снижение функции легких [151–153] (результаты post-hoc-анализов в ряде работ, где было отмечено замедление скорости снижения $ОФВ_1$ у пациентов с ХОБЛ, требуют проверки в ходе специально организованных исследований).

До настоящего времени назначение лекарственных препаратов при ХОБЛ осуществлялось по схеме, приведенной в табл. 15.

Учитывая пересмотренную в последнее время тактику назначения препаратов при ХОБЛ [9], которая сейчас базируется не только на спирометрических показателях, но в большей степени на выраженности симптомов (одышки) и частоте обострений, в качестве переходного этапа к новой схеме назначения препаратов авторы предлагают коррекцию действующего до последнего времени подхода. Так, при определении тактики ведения пациента необходимо оценивать, помимо спирометрических показателей, выраженность одышки (шкала MRC, CAT) и частоту обострений. При этом необходимо принимать во внимание, что симптомы могут быть обусловлены не респираторной, а, например, сердечно-сосудистой патологией, приводя к неоправданному увеличению интенсивности терапии. Поэтому при сохранении одышки, кашля, и при этом отсутствии ухудшения спирометрических показателей, не увеличивающейся частоты обострений необходимо исключать другую причину клинических симптомов.

Более современный подход к назначению препаратов при ХОБЛ приведен в табл. 16.

Особенности применения препаратов для лечения бронхообструктивной патологии у пациентов с АГ

β_2-Адреномиметики

При лечении ХОБЛ бронхолитики занимают ведущую роль [154] (уровень доказательности А). Основное действие β_2-адреномиметиков заключается в расслаблении гладких мышц, улучшении мукоцилиарного клиренса, уменьшении сосудистой проницаемости [7]. Бронходилатационный эффект короткодействующих β-агонистов – КДБА (сальбутамол, фенотерол) продолжается от 4 до 6 ч [155]. К длительнодействующим β-агонистами – ДДБА (12-часовое действие) относят сальметерол и формотерол. Формотерол, являясь β-агонистом длительного действия, также имеет и быстрое начало бронходилатационного эффекта по сравнению с сальметеролом [156, 157]. Они могут назначаться как по потребности для облегчения персистирующих или ухудшающихся симптомов, так и на регулярной основе для предупреждения или уменьшения симптомов болезни [9]. Бронхолитики улучшают выведение воздуха из легких, ведут к уменьшению динамической гиперинфляции в покое и во время физической нагрузки [158] и улучшают переносимость физической нагрузки. Все бронхолитики увеличивают физические возможности больных ХОБЛ, при этом могут не наблюдаться существенные изменения $ОФВ_1$ [158, 159] (уровень доказательности А). Плановое лечение ДДБА более эффективно и удобно, чем лечение КДБА [160, 161] (уровень доказательности А). Формотерол и сальметерол увеличивают $ОФВ_1$ и легочный объем, уменьшают одышку и количество обострений, повышают качество жизни (уровень доказательности А), но не влияют на смертность и скорость снижения легочной функции [9]. Применяемый при ХОБЛ индакатерол, также являясь ДДБА, действует в течение 24 ч [162, 163], уменьшая одышку и снижая частоту обострений (уровень доказательности В). Эффект индакатерола более выраженный, чем у формотерола и сальметерола, и одинаковый с тиотропиумом (уровень доказательности А) [9]. Важность дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА подчеркивает тот факт, что ДДБА в качестве монотерапии БА могут повышать смертность и количество тяжелых и жизнеугрожающих обострений, связанных с БА (в отличие от ХОБЛ). Поэтому ДДБА не применяют в качестве монотерапии БА (только в комбинации с ИГКС) [7].

Пероральные β_2-агонисты в настоящее время практически не применяют, так как в стандартных дозировках они имеют большее количество побочных эффектов, чем ингаляционные препараты [7]. Особенно это важно для пациентов с сочетанной патологией, такой как АГ.

Все перечисленные препараты могут обладать и нежелательным воздействием на сердечно-сосудистую систему, особенно проявляющимся при наличии ССЗ. Бесконтрольное увеличение доз адреномиметиков у пациентов с ССЗ может приводить к повышению ЧСС, снижению содержания калия, увеличению риска ИМ, аритмий, расширению периферических сосудов, снижению ДАД, повышению САД, сердечной недостаточности, кардиопатии т.д. Механизмом данного процесса служит стимуляция не только β_2-адренорецепторов, но и активация β_1-рецепторов сердца [164]. β_2-Агонисты могут также вызывать гипоксемию и гипокалиемию, особенно выраженные у больных с дыхательной недостаточностью [7]. Гипоксемия развивается за счет вазодилатации в малом круге кровообращения, что приводит к повышению перфузии плохо вентилируемых регионов и усугублению вентиляционно-перфузионного дисбаланса. Снижение уровня калия может вести к нарастанию слабости респираторной мускулатуры и ухудшению вентиляции. Также возможно развитие таких побочных эффектов, как тремор, беспокойство, напряженность, повышенная возбудимость, головокружение, головная боль, нарушение сна, кратковременные судороги, тошнота, рвота, сухость или раздражение в полости рта или глотке, потеря аппетита, бронхоспазм (парадоксальный или вызванный гиперчувствительностью к сальбутамолу), фарингит, затрудненное мочеиспускание, потливость, увеличение содержания в крови глюкозы, свободных жирных кислот, аллергические реакции. Индикатерол продемонстрировал профиль безопасности, сравнимый с плацебо, самым ча-

стым побочным явлением при этом являлся кашель, вызываемый ингаляцией препарата [165]. Регулярное использование β_2-агонистов может приводить к развитию относительной рефрактерности к ним (это относится к препаратам и короткого, и длительного действия) [166]. Необходимо соблюдать осторожность при назначении лекарственных средств, способных удлинять интервал *QTc*, поскольку это может усиливать отрицательное действие β-агонистов на сердечно-сосудистую систему. По возможности следует избегать одновременного назначения адреномиметиков с ТД пациентам с АГ, поскольку это может вызвать значительную гипокалиемию.

Важно отметить, что комбинирование различных классов бронходилататоров при ХОБЛ может повышать эффективность терапии и снижать риск развития побочных эффектов, особенно у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией, по сравнению с увеличением дозировки одного препарата (уровень доказательности В) [9].

Антихолинергические препараты

Короткодействующие препараты блокируют M_1-, M_2-, M_3-рецепторы [167, 168]. Бронхолитический эффект короткодействующих М-холинолитиков (КДХЛ) дольше, чем у КДБА, и сохраняется до 8 ч [155] (уровень доказательности А). Тиотропия бромид относится к длительнодействующим М-холинолитикам (ДДХЛ) и имеет продолжительность терапевтического эффекта более чем 24 ч [169, 170] (уровень доказательности А), действуя преимущественно на M_1- и M_3-рецепторы [168].

Лечение тиотропиумом снижает частоту обострений ХОБЛ и связанных с этим госпитализаций, улучшает симптоматику (уровень доказательности А) [171, 172], а также повышает эффективность легочной реабилитации [7]. Было показано, что тиотропиум эффективнее, чем сальметерол, снижал количество обострений ХОБЛ, хотя разница была небольшой [173]. В настоящее время нет однозначных данных, свидетельствующих в пользу того или иного пролонгированного бронходилататора при лечении ХОБЛ, поэтому выбор между β_2-агонистами или холинолитическими препаратами врач может осуществлять самостоятельно.

Добавление КДХЛ к КДБА или использование фиксированной их комбинации дает положительные результаты [174]. Антихолинергические препараты целесообразно комбинировать с β-агонистами в случае сочетания БА с ХОБЛ [175], при астме физического усилия, психогенном бронхоспазме, вирусных обострениях БА и т.д. При длительном назначении ипратропиум целесообразно рекомендовать пациентам, имеющим такие побочные эффекты, как тахикардия, аритмия и тремор от быстродействующих β_2-агонистов [6].

Необходимо учитывать: и β-агонисты, и ипратропиум могут увеличивать ЧСС, что может ухудшить состояние пациентов с ССЗ [164]. При постоянном применении КДХЛ ипратропиума у пациентов с ХОБЛ несколько увеличивается количество сердечно-сосудистых событий [30]. В основном, побочные эффекты выражаются в сухости во рту и неприятном привкусе. В целом антихолинергические препараты демонстрируют хороший профиль безопасности [9, 176]. Лечение тиотропиумом с использованием ХандиХалера не сопровождалось побочными эффектами, связанными с отрицательным влиянием на сердечно-сосудистую систему. Напротив, длительное применение тиотропиума-ХандиХалера продемонстрировало снижение риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений при его применении у пациентов с ХОБЛ [177]. Тиотропиум у пациентов с наличием тяжелой коморбидной сердечно-сосудистой патологии целесообразно применять в форме ХандиХалера, пока не будут получены дополнительные данные специально организованных исследований по сравнительному изучению безопасности нового средства доставки Респимата. В основном побочные эффекты выражаются в сухости во рту и неприятном привкусе. Значимые улучшения функции легких могут быть достигнуты при сочетанной терапии ингаляционными антихолинергическими и симпатомиметическими бронхолитиками даже у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [178].

Ксантиновые/метилксантиновые препараты

Теофиллин обладает бронходилатирующим и при применении в небольших дозах – умеренным противовоспалительным эффектом [179]. Использование ксантиновых (метилксантиновых) препаратов – теофиллина, аминофиллина – сопровождается трудностями в связи с малым терапевтическим окном (10–20 мкг/мл) данных средств и развитием побочных эффектов при повышении концентрации в крови выше 25 мкг/мл (аритмогенное действие, особенно у пациентов с ССЗ), а также невозможностью контролировать уровень теофиллина [180].

Все исследования, показывавшие эффективность теофиллина при ХОБЛ, были проведены с препаратами медленного высвобождения. Теофиллин в низких дозах уменьшает количество обострений у больных ХОБЛ, но не увеличивает постбронходилатационную функцию легких [181]. Теофиллин в более высоких дозах является эффективным бронхолитиком при ХОБЛ, однако в связи с его потенциальной токсичностью ингаляционные бронхолитики предпочтительны. В качестве монотерапии не применяется [9].

Возможно развитие побочных эффектов, таких как нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, жидкий стул, нарушения ритма сердца, судороги, смерть. У пациентов с обструктивным поражением мочевыводящих путей повышается риск развития задержки мочи [164]. Как и при другой терапии, в том числе ингаляционными бронходилататорами, иногда наблюдается кашель, реже – парадоксальный бронхоспазм. У больных с сочетанной патологией (ХОБЛ/БА и ССЗ) часто используются АК, антиаритмические средства, при лечении сопутствующей патологии – антисекреторные, антиподагрические, антибиотики, которые в свою очередь повышают концентрацию теофиллина в крови, что приводит к развитию побочных токсических эффектов. В то же время у курильщиков чувствительность к теофиллину может быть снижена. У больных с ССЗ, леченных теофиллином, возможно развитие аритмий, снижение мозгового кровообращения при дисциркуляторной энцефалопатии, возможно развитие метаболических нарушений, клинически значимых для пожилых пациентов (гипергликемия, гипокалиемия, метаболический ацидоз). Данная группа препаратов противопоказана при гиперчувствительности, в том числе к другим производным ксантина (кофеин, пентоксифиллин, теобромин), геморрагическом инсульте, кровоизлиянии в сетчатку глаза, остром ИМ, выраженном атеросклерозе коронарных артерий, кровотечении в недавнем анамнезе, беременности, кормлении грудью.

Комбинированная бронхолитическая терапия

Комбинирование бронходилататоров с различным механизмом действия позволяет достигать большей бронходилатации с меньшим количеством побочных эффектов [182], что очень важно для пациентов с ССЗ (в частности, АГ). Комбинация КДБА и антихолинергического препарата вызывает более выраженное и длительное увеличение $ОФВ_1$, чем каждое из лекарств в отдельности, и не вызывает тахифилаксии в течение 90 дней лечения [183, 184] (уровень доказательности А). Комбинация β-агониста, антихолинергического препарата и/или теофиллина может приводить к дополнительному улучшению функции легких [9], а также общего состояния здоровья [185].

Таким образом, комбинирование препаратов с различным механизмом действия является целесообразным

подходом для обеспечения бронходилатации у пациентов с АГ для уменьшения вероятности развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Для получения убедительных доказательств необходима организация сравнительных исследований с участием данной целевой группы больных.

ИГКС

При наличии частых обострений длительная терапия ИГКС уменьшает частоту обострений у пациентов, улучшает функцию легких, снижает симптоматику и таким образом улучшает состояние здоровья [186] больных ХОБЛ с клинически значимыми симптомами при постбронходилатационном $ОФВ_1$<60% от должного и повторяющимися обострениями (например, три за последние 3 года) [187–191] (уровень доказательности А), причем отмена ИГКС может приводить к обострениям у некоторых пациентов [192]. При лечении ХОБЛ назначение ИГКС не уменьшает долговременного падения $ОФВ_1$ и не снижает смертность (уровень доказательности А) [153, 193]. Терапия ИГКС увеличивает вероятность развития пневмонии и не снижает общей смертности [9]. Взаимосвязь доза–ответ и безопасность при длительном применении ингаляционных ГКС у больных ХОБЛ неизвестны. При ХОБЛ ИГКС в качестве монотерапии не применяются [9]. Долгосрочное назначение ИГКС рекомендовано пациентам с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ, которая не контролируется пролонгированными бронходилататорами (уровень доказательности А) [9].

ИГКС обладают наибольшим противовоспалительным потенциалом при БА, при ХОБЛ их значение меньше, учитывая иной характер воспалительного процесса в бронхиальном дереве.

Для уменьшения данных НЯ применяются ГКС в ингаляционном виде [7, 9]. ИГКС всасываются из легких, внося определенный вклад в их системную биодоступность. Риск системных нежелательных эффектов ИГКС зависит от их дозы, активности, системы доставки, системной биодоступности, метаболизации (превращения в неактивные метаболиты) при первом прохождении через печень, времени полужизни фракции препарата, поступившего в системный кровоток (из легких и, возможно, из кишечника) [194]. Поэтому разные ИГКС обладают системными эффектами различной выраженности. В то время как длительное лечение триамцинолона ацетонидом было ассоциировано с повышенным риском снижения плотности костной ткани, аналогичные исследования с другими ИГКС противоречивы. Применение будесонида и флутиказона пропионата не приводило к подобным изменениям [195, 196].

При применении ИГКС возможно развитие орофарингеального кандидоза, дисфонии и иногда кашля из-за раздражения верхних дыхательных путей. Частоту можно уменьшить, применяя ДАИ с соответствующими спейсерами [7]. Полоскание полости рта и горла водой после ингаляции может уменьшить риск кандидоза полости рта. Использование препаратов, переходящих в активную форму в легких, уменьшает вероятность развития побочных эффектов [174]. Это относится также к новым лекарственным формам и ингаляторам, которые уменьшают долю препарата, оседающего в ротоглотке.

Системные ГКС

В связи с развитием серьезных побочных эффектов нельзя рекомендовать длительное назначение таблетированных ГКС больным ХОБЛ (уровень доказательности А) [9]. Одним из нежелательных эффектов является развитие миопатии, которая приводит к слабости дыхательных мышц, что усугубляет течение ХОБЛ [197].

К системным побочным эффектам длительной терапии пероральными и парентеральными ГКС относят остеопороз, АГ (за счет увеличения количества циркулирующих катехоламинов, восстановления чувствительности адренорецепторов к катехоламинам и вазоконстрикции), СД, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [7, 178], ожирение, катаракту, глаукому [7], мышечную слабость, а также истончение кожи, следствием которого являются стрии и склонность к образованию синяков [143]. Могут вызывать ряд побочных эффектов, в том числе симптомокомплекс Иценко–Кушинга (задержка натрия и воды в организме с возможным появлением отеков, потеря калия, повышение АД).

Необходим особый контроль при назначении у одного пациента ГКС и гликозидов наперстянки, диуретиков (вызывающих дефицит калия), амфотерицина В, ингибиторов карбоангидразы ввиду повышения вероятности аритмий и гипокалиемии. Алкоголь и нестероидные противовоспалительные препараты повышают риск эрозивно-язвенных поражений или кровотечений в желудочно-кишечном тракте. Иммунодепрессанты увеличивают вероятность развития инфекций. ГКС ослабляют гипогликемическую активность противодиабетических средств и инсулина, натрийуретическую и диуретическую – мочегонных, антикоагулянтную и фибринолитическую – производных кумарина и индандиона, гепарина, стрептокиназы и урокиназы, активность вакцин (из-за снижения выработки антител), снижают концентрацию в крови салицилатов, мексилетина. При применении преднизолона и парацетамола повышается риск гепатотоксичности.

Комбинированная терапия ИГКС и бронходилататорами

При ХОБЛ комбинация ИГКС и ДДБА более эффективна для снижения количества обострений бронхообструктивных заболеваний, улучшения качества жизни и состояния здоровья [187, 190, 191] (уровень доказательности А). Комбинированная терапия увеличивает вероятность развития пневмонии, но не было отмечено влияния на смертность [187]. Возможна комбинация ДДБА, ИГКС и ДДХЛ, которая повышает качество жизни, еще больше снижает риск обострений, а также улучшает функцию легких [198, 199], однако для формирования окончательного заключения необходимы дополнительные исследования.

Более высокая эффективность комбинированной терапии обусловила создание ингаляторов, содержащих фиксированные комбинации ИГКС и ДДБА. Данные контролируемых исследований показали, что введение таких препаратов с помощью одного ингалятора, содержащего фиксированную комбинацию, так же эффективно, как прием каждого препарата из отдельного ингалятора [200]. Фиксированные комбинации более удобны для больных, могут улучшать комплаентность (выполнение пациентами назначений врача) [201].

ИФДЭ-4

При частых обострениях ХОБЛ и значительном снижении $ОФВ_1$ применяют ИФДЭ-4, которые уменьшают воспаление у пациентов с ХОБЛ путем снижения внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата [202]. Их применение улучшает показатели $ОФВ_1$ у пациентов, находившихся на лечении сальметеролом или тиотропиумом [202]. Рофлумиласт уменьшает средние и тяжелые обострения при лечении ГКС на 15–20% у пациентов с хроническим бронхитом, частоту обострений [203]. Одновременный прием с теофиллином привел к повышению на 8% общей ингибирующей активности ФДЭ-4. Комбинированное применение рофлумиласта с препаратами, влияющими на активность цитохрома Р-450, может привести к усилению действия и развитию непереносимости. В этом случае необходимо пересмотреть вопрос о лечении данным препаратом. Рофлумиласт не предназначен для лечения острого приступа одышки (острого бронхоспазма). Более того, для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель.

Побочные эффекты рофлумиласта (тошнота, снижение аппетита, диарея, нарушение сна, головная боль) выражены больше, чем у ингаляционных препаратов при ХОБЛ [203]. Необходимо аккуратное применение препарата при депрессии. Данных о выраженности побочных эффектов у больных с наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии в ходе контролируемых исследований с данной подгруппой пациентов в настоящий момент не имеется.

Применение **муколитических препаратов, заместительной терапии α_1-антитрипсином** при наличии его дефицита, **антиоксидантов, иммунорегуляторов** у больных ХОБЛ не имеет отличий у пациентов с АГ по сравнению с пациентами с БОЗ без коморбидных патологий.

Вазодилататоры

При ХОБЛ, когда гипоксемия является результатом в первую очередь нарушения вентиляционно-перфузионного отношения, а не увеличенного внутрилегочного шунта (как при некардиогенном отеке легких), ингаляция NO способна ухудшить газообмен из-за нарушенной гипоксической регуляции вентиляционно-перфузионного баланса [204, 205]. Таким образом, на основе имеющихся доказательств NO противопоказан больным ХОБЛ в стабильной фазе.

Важным элементом терапии при респираторной патологии является **вакцинопрофилактика**. При ХОБЛ рекомендовано проведение противогриппозной и антипневмококковой вакцинации каждому пациенту. Особенно эффективной эта мера является у пожилых пациентов и при наличии коморбидной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы [9]. Вакцинация может снизить частоту случаев инфекций нижних дыхательных путей, требующих госпитализации [206], а также смертность у пациентов с ХОБЛ [207, 208] (уровень доказательности А).

6.5. Динамическое наблюдение

Достижение и поддержание целевого уровня АД, адекватное лечение ХОБЛ требуют длительного врачебного наблюдения с регулярным контролем выполнения пациентом рекомендаций по изменению ОЖ и соблюдению режима приема назначенных АГП и бронхолитических препаратов, а также коррекции терапии в зависимости от эффективности, безопасности и переносимости лечения. При динамическом наблюдении решающее значение имеют установление личного контакта между врачом и больным, обучение пациентов с АГ, ХОБЛ, что повышает приверженность больного лечению.

При назначении антигипертензивной и бронхолитической терапии плановые визиты больного к врачу для оценки переносимости, эффективности и безопасности лечения, а также контроля выполнения рекомендаций врача проводятся с интервалом 3–4 нед до достижения целевого уровня АД и контроля симптомов ХОБЛ.

На каждом визите необходимо проверять правильность использования ингаляторов пациентами.

При курении пациента на каждом визите необходимо предлагать больному содействие в отказе от данной привычки.

Целесообразно, чтобы пациенты с АГ и БОЗ заполняли короткие опросники по основным симптомам заболеваний каждые 2 мес.

Желательно рекомендовать пациентам с АГ и сочетанием ХОБЛ и БА фиксировать данные ПСВ и представлять их на каждом визите.

После достижения целевого уровня АД и контроля ХОБЛ на фоне проводимой терапии последующие визиты для пациентов, которые регулярно измеряют АД дома, планируются с интервалом 6 мес. Для больных с нестабильным течением любого заболевания и лиц с низкой приверженностью лечению интервалы между визитами не должны превышать 3 мес.

На всех плановых визитах необходимо контролировать выполнение пациентами рекомендаций по лечению, показателей СКАД. Контрольное обследование пациента для уточнения состояния органов-мишеней и компьютерную спирографию при стабильном течении заболеваний целесообразно проводить 1 раз в год.

Лечение пациентов с АГ и ХОБЛ проводится постоянно, а по сути дела, у большинства больных пожизненно. При стойкой нормализации АД, отсутствии частых обострений ХОБЛ в течение 1 года и соблюдении мер по изменению образа жизни возможно постепенное уменьшение количества и/или снижение доз принимаемых АГП и бронхолитических препаратов в соответствии с имеющимися рекомендациями по лечению АГ и ХОБЛ. Снижение дозы и/или уменьшение числа используемых медикаментов требует увеличения частоты визитов к врачу и проведения СКАД дома, для того чтобы убедиться в отсутствии повторных повышений АД и ухудшения ХОБЛ.

7. Заключение

Представленные рекомендации являются итогом работы признанных специалистов в области кардиологии и респираторной медицины. Они основаны на опыте как наших зарубежных коллег, так и отечественных ученых. Основная цель создания рекомендаций – предоставить практическим врачам доступную информацию о ведении пациентов с сочетанием АГ и воспалительных обструктивных заболеваний легких, чтобы имеющиеся результаты научных исследований использовались в клинической практике и привели к улучшению здоровья населения.

При создании рекомендаций были проанализированы существующие руководства и работы по диагностике и лечению АГ, ХОБЛ и БА, а результаты отражены в согласованном документе. Естественно, что первый вариант рекомендаций оставляет многие вопросы без ответа. Однако рекомендации по диагностике и лечению пациентов с АГ и хроническими обструктивными воспалительными заболеваниями легких являются важным этапом на пути совершенствования оказания медицинской помощи больным с кардиореспираторной патологией. Мы надеемся, что данное издание поможет лучше понять особенности патогенеза, диагностики и лечения АГ и хронических обструктивных воспалительных заболеваний легких терапевтам, кардиологам, пульмонологам и врачам смежных специальностей.

8. Литература

Список литературы опубликован на сайте www.con-med.ru

9. Приложение

Шкала MRC оценивает влияние одышки на повседневную активность (табл. 1) [209].

CAT-тест: стандартизированный оценочный тест (табл. 2). Опросник CAT состоит из 8 рубрик. Они охватывают такие аспекты, как кашель, отделение мокроты, затруднение дыхания, одышка, ограничение активности, уверенность, сон и энергичность. В результате тест дает картину того, какое влияние ХОБЛ оказывает на конкретного пациента [210].

В данной классификации учитываются риск развития обострений (по количеству обострений за предыдущий год), спирометрические показатели (соответственно предыдущей классификации), оценка по шкале MRC и/или CAT. При наличии несоответствия между спирометрическим классом и количеством обострений в год оценка осуществляется по более выраженному параметру.

Измерение АД по Короткову

Основным методом выявления повышенного АД и оценки эффективности проводимого лечения продолжает оставаться традиционное 3–4-кратное определение

Таблица 1. Шкала MRC

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности

Таблица 2. Опросник CAT

От	Баллы	До
Я никогда не кашляю	**0 1 2 3 4 5**	Я постоянно кашляю
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	**0 1 2 3 4 5**	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	**0 1 2 3 4 5**	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на 1 лестничный пролет, у меня нет одышки	**0 1 2 3 4 5**	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на 1 лестничный пролет, возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	**0 1 2 3 4 5**	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	**0 1 2 3 4 5**	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
Я сплю очень хорошо	**0 1 2 3 4 5**	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо
У меня много энергии	**0 1 2 3 4 5**	У меня совсем нет энергии

Таблица 3. Фазы тонов Н.С.Короткова

Фаза	Характеристика
I	Первое появление повторных постоянных тонов. Интенсивность звука постепенно нарастает по мере сдувания манжеты. Первый из, по крайней мере, двух последовательных тонов определяется как САД
II	Появление шума и «шуршащего» звука при дальнейшем сдувании манжеты
III	Период, во время которого звук напоминает хруст и нарастает по интенсивности
IV	Соответствует резкому приглушению, появлению мягкого «дующего» звука. Эта фаза может быть использована для определения ДАД при слышимости тонов до нулевого деления
V	Характеризуется исчезновением последнего тона и соответствует уровню ДАД

АД по методу Н.С.Короткова. Измерение АД по Короткову основано на идентификации появления и исчезновения тонов на плечевой артерии при сдувании манжеты. Точность определения АД зависит от соблюдения правил по его измерению.

Условия измерения АД:
- желательно исключить употребление кофе и крепкого чая в течение 1 ч перед измерением АД;
- рекомендуется не курить в течение 30 мин до измерения АД;
- не использовать симпатомиметики, включая назальные и глазные капли перед измерением АД;
- АД измеряется в покое после 5-минутного отдыха; в случае если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует продлить до 15–30 мин.

Оснащение:
- размер манжеты должен соответствовать размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча; для взрослых лиц применяется манжета шириной 12–13 см и длиной 30–35 см (средний размер), необходимо иметь в наличии большую и маленькую манжету для полных и худых рук соответственно, так как при неправильном выборе размера манжеты возникают погрешности в результатах измерений;
- стрелка манометра или столбик ртути перед началом измерения должны находиться на нулевой отметке.

Кратность измерения:
- для оценки уровня АД на каждой руке следует выполнить не менее двух измерений с интервалом не менее 1 мин; при разнице 5 мм рт. ст. и более производят 1 дополнительное измерение; за конечное (регистрируемое) значение принимается среднее из двух последних измерений;
- для диагностики АГ при небольшом повышении АД повторное измерение (2–3 раза) проводится через несколько месяцев;
- при выраженном повышении АД и наличии ПОМ, высоком и очень высоком риске ССО повторные измерения АД проводятся через несколько дней.

Измерение АД:
- пациент должен сидеть в удобном положении;
- рука, на которой измеряют АД, должна лежать на ровной поверхности на уровне середины грудины;
- манжету соответствующего размера следует правильно обернуть вокруг плеча (манжеты должны быть промаркированы с указанием диапазона допустимых окружностей плеча; маркировка должна быть хорошо видна при надевании манжеты на руку);
- пропальпировать пульс на плечевой артерии в области кубитальной ямки и поместить туда стетоскоп, который должен полностью соприкасаться с кожей. Прослушивание через одежду недопустимо;
- быстро накачать воздух в манжету до уровня давления в ней, на 20 мм рт. ст. превышающего САД (после исчезновения пульса);

- медленно снижать давление в манжете со скоростью примерно 2–3 мм рт. ст. в секунду;
- уровень давления, при котором появляется 1-й тон, соответствует САД (I фаза тонов Короткова – табл. 3);
- уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (V фаза тонов Короткова), соответствует ДАД; у детей, подростков и молодых людей сразу после физической нагрузки, у беременных и при некоторых патологических состояниях у взрослых, когда невозможно определить V фазу, следует попытаться определить IV фазу тонов Короткова, которая характеризуется значительным ослаблением тонов;
- если тоны очень слабы, то следует поднять руку и выполнить несколько сжимающих движений кистью, затем измерение повторить, при этом не следует сильно сдавливать артерию мембраной фонендоскопа;
- АД измеряется с точностью до 2 мм рт. ст.;
- при первичном осмотре пациента следует измерить давление на обеих руках; в дальнейшем измерения проводят на той руке, где АД выше;
- у больных старше 65 лет при наличии СД и у лиц, получающих антигипертензивную терапию, следует также произвести измерение АД через 2 мин пребывания в положении стоя;
- по возможности проводите измерение АД в начале и конце приема пациента.

СКАД

Показатели АД, полученные в домашних условиях, могут стать ценным дополнением к «клиническому» АД при диагностике АГ и контроле эффективности лечения, но предполагают применение других нормативов. Оптимальный уровень АД при самоконтроле составляет 130/80 мм рт. ст.

Необходимость самостоятельного измерения АД дома обусловлена тем, что:

- показатели «клинического» АД, как правило, не соответствуют среднему уровню АД, оказываясь существенно выше, чем в домашних условиях;
- редкие замеры не дают представления о динамике АД на протяжении времени, прошедшего между посещениями пациентом врача;
- выявленное на приеме у врача повышение АД может не соответствовать действительности (феномен белого халата).
- позволяет получать информацию об уровне АД в обычной для пациента обстановке (дома или на работе и т.д.);
- дает возможность объективной диагностики при развившихся внезапно приступах плохого самочувствия;
- пациенты могут контролировать эффективность антигипертензивной терапии: получать объективную информацию о реакции на лечение, своевременно выявлять повышение АД на фоне приема обычных доз АГП и наличие эпизодов гипотонии.

Однако метод СКАД не лишен некоторых недостатков и ограничений, о которых необходимо знать:

- в отличие от суточного мониторирования СКАД не позволяет получить представление о динамике АД в ночные часы;
- неизвестна точность приборов, используемых пациентами;
- необходимость обучения пациентов правильной технике измерения АД;
- возможно нарушение графика измерений и некорректное ведение дневников;
- склонность некоторой части пациентов к искажению данных измерений при регистрации в дневниках;
- неточность и нестабильность результатов измерений при наличии аритмий (постоянная форма мерцания предсердий, особенно с высокой ЧСС, частая экстрасистолия);
- искажение результатов измерений у пациентов с ожирением, если невозможно подобрать манжету нужного размера;
- не подходит для пациентов с нарушениями зрения, параличом конечностей и т.д.;
- многие модели приборов не проходили клинической оценки точности, а прошедшие ее в большинстве оказались недостаточно точными.

Ограничения при использовании метода СКАД:

- выраженные психические расстройства или физическая неспособность проводить измерение АД;
- измерение вызывает беспокойство у пациента;
- пациент склонен использовать полученные результаты для самостоятельной коррекции терапии;
- различие между АД, измеренным традиционным аускультативным методом и осциллометрическим тонометром, – 10 мм рт. ст. и более у конкретного пациента;
- есть высокая вероятность, что пациент искажает полученные результаты при их регистрации, за исключением использования приборов с памятью;
- измерение АД автоматическими приборами у пациентов с выраженными нарушениями ритма сердца, за исключением использования специальных приборов, улавливающих сниженную пульсовую волну.

Для самостоятельного измерения АД можно пользоваться приборами разных типов: ртутным сфигмоманометром, анероидным манометром, электронными полуавтоматическими и автоматическими приборами. Измерение АД дома с помощью ртутного или анероидного тонометра с целью самоконтроля не может быть рекомендовано из-за отсутствия у большинства пациентов навыков аускультации, индивидуальных особенностей зрения и слуха, субъективной оценки при аускультации. Электронные приборы – полуавтоматические и автоматические тонометры, работа которых основана на осциллометрическом методе измерения, больше подходят для самостоятельного измерения АД, так как могут использоваться всеми пациентами независимо от наличия навыков аускультации или состояния зрения и слуха. Они просты и удобны в использовании, поэтому пациенты редко имеют трудности при самостоятельном измерении АД.

При выборе тонометра необходимо помнить, что полуавтоматические электронные приборы не устраняют необходимости самостоятельного нагнетания воздуха в манжету, что может привести к завышению АД на 10–15 мм рт. ст. Эта проблема решается использованием автоматических приборов, которые обеспечивают автоматическое нагнетание и стравливание воздуха из манжеты, и они более удобны для пациентов. Существенным ограничением для использования автоматических тонометров является наличие мерцательной аритмии или частой экстрасистолии, при которых возможна нестабильность и недостоверность результатов измерений АД.

Для измерения АД в домашних условиях, особенно у больных АГ, рекомендуется использовать приборы с манжетой на плечо, которая подобрана по размеру. Приборы с манжетой на запятье отличаются самой высокой погрешностью измерения АД, однако они привлекают пациентов легкостью, компактностью и лучшей переносимостью процедуры измерения при высоком уровне АД и большой окружности плеча. Они могут рассматриваться как приборы выбора при строгом соблюдении инструкции, достаточном опыте использования, а также при необходимости измерения АД в условиях рабочего дня, во время поездки, при большой окружности плеча, а также при плохой переносимости его компрессии.

Правила самостоятельного измерения АД:

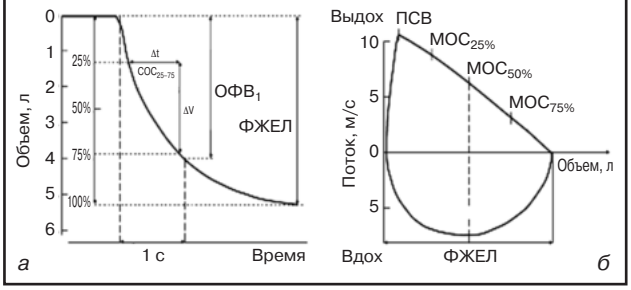
- пациент должен быть обучен правильно измерять АД;

Таблица 4. Относительные противопоказания к проведению спирометрии

Относительные противопоказания	Обоснование
Острая респираторная инфекция	Риск загрязнения оборудования и последующего инфицирования других пациентов Необъективные результаты
Кровохарканье неизвестного происхождения	Риск легочного кровотечения Возможность туберкулеза легких
Пневмоторакс	Риск ухудшения состояния
Инфаркт миокарда или инсульт в течение 1 мес, нестабильная стенокардия, тробоэмболия легочной артерии	Риск ухудшения состояния (развитие приступа стенокардии, значимое изменение АД)
Неконтролируемая АГ, геморрагический инсульт в анамнезе	Риск значимого повышения АД, возможность повторного геморрагического инсульта
Недавнее оперативное вмешательство на грудной или брюшной полости, глазах; послеоперационные грыжи	Повышение внутрибрюшного, внутригрудного или внутриглазного давления
Тошнота, рвота, любые боли	Влияние на способность пациента к сотрудничеству и выполнению инструкций
Деменция, психические нарушения	Неспособность выполнять инструкции

- для домашнего измерения АД рекомендуется использовать должным образом сертифицированные полуавтоматические и автоматические приборы;
- различие между АД, измеренным традиционным аускультативным методом и осциллометрическим тонометром, должно быть 5 мм рт. ст. и менее у конкретного пациента, точность домашнего тонометра, используемого для самоконтроля, должна быть проверена индивидуально;
- АД дома должно быть измерено как минимум 1 раз утром и 1 раз вечером;
- измерение АД утром осуществляется практически сразу после пробуждения, до приема АГП, а вечером – перед тем как ложиться спать;
- нежелательно курить, принимать пищу и употреблять кофеин минимум за 30 мин до измерения АД;
- перед измерением АД необходимо отдохнуть в положении сидя 1–2 мин;
- во время измерения нельзя говорить и двигаться;
- сидеть нужно в удобной позе, откинувшись на спинку стула, рука должна быть свободна от одежды и лежать на столе на уровне сердца, ноги должны стоять на полу и не быть перекрещенными;
- АД обычно измеряется на недоминирующей руке, однако при наличии разницы АД между руками оно должно постоянно измеряться на руке с более высоким показателем;
- измерение АД всегда проводится на одной и той же руке;
- манжета накладывается на плечо, нижний край ее находится на 2 см выше локтевого сгиба;
- манжета должна соответствовать окружности плеча (для окружности руки менее 22 см манжета должна иметь маленький «взрослый» или детский размер – 12×22 см, для окружности руки менее 33 см стандартная «взрослая» манжета – 16×30 см и для окружности руки до 50 см необходима большая «взрослая» манжета – 16×42 см);
- результаты всех измерений должны быть точно зарегистрированы, включая дату, время и частоту пульса; использование устройств с принтером или памятью полезно, так как позволяет уменьшить или избежать влияния пациента на регистрацию результатов измерения;
- при посещении врача пациент должен всегда приносить тонометр и/или записи с результатами измерений;
- оценка результатов измерения домашнего АД всегда выполняется врачом, пациенты не должны изменять антигипертензивную терапию без согласования с доктором;
- при оценке результатов домашнее АД утром и вечером должно быть усреднено отдельно для каждого периода;
- целевые показатели АД в домашних условиях на фоне антигипертензивной терапии составляют 120–125/85 мм рт. ст. и менее, в нормотензивной популяции АД должно быть меньше чем 125/80 мм рт. ст.

Рис. 1: *а* – спирограмма форсированного выдоха; *б* – нормальная петля «поток–объем», полученная при максимальных вдохе и выдохе. Пояснения в тексте.

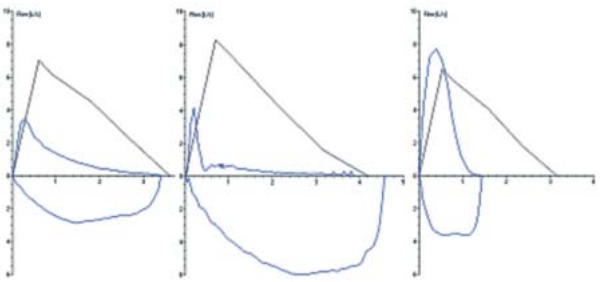


Рекомендации не являются безусловно обязательными к выполнению, особенно если они ограничивают обычную жизнь пациентов. Например, запрет на еду, употребление кофеина и курение может не применяться, так как результаты измерения АД, полученные после курения и приема кофе, отражают ОЖ больного и т.д.

Для диагностики АГ АД измеряют в течение недели, при этом измерения 1-го дня из анализа исключаются. На этапе подбора антигипертензивной терапии измерение АД проводят как минимум в течение 2 нед после назначения препарата, изменения его дозы или кратности приема. При достижении и устойчивом сохранении АД на целевом уровне пациентам целесообразно контролировать его 3 раза в неделю, а при наличии сложностей с самостоятельным измерением АД – не реже 1 раза в неделю. Перед визитом к врачу, а также 1 раз в 3 месяца необходимо дополнительно проводить СКАД на протяжении недели, в течение которой должно быть выполнено как минимум 12 измерений. Кроме того, сомневающимся пациентам с недостаточной готовностью регулярно лечиться следует настоятельно рекомендовать длительно самостоятельно измерять АД, чтобы затем вместе с врачом принять взвешенное решение относительно необходимости и тактики лечения. В дни самостоятельного измерения АД пациенты должны отмечать в дневнике все события, которые могут повлиять на уровень АД, – время активности и приема медикаментов, пищи, период сна.

Для обеспечения адекватной оценки полученных результатов все измерения АД в домашних условиях должны быть зарегистрированы. Документация результатов измерения в письменном виде, например в дневниках самоконтроля, до сих пор остается самым простым и популярным методом записи результатов измерения АД в домашних условиях. При выборе этого метода всем пациентам должна быть объяснена важность максимально полной записи получаемых ими результатов. Больные

Рис. 2. Кривые «поток–объем» у больных с различными заболеваниями органов дыхания: *а* — БА; *б* — эмфиземой легких; *в* — идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. Черной линией обозначена должная кривая.



а б в

Таблица 5. Классификация тяжести бронхиальной обструкции

Степень тяжести	$ОФВ_1$, % долж.
Легкая	Более 70
Умеренная	60–69
Среднетяжелая	50–59
Тяжелая	35–49
Крайне тяжелая	Менее 35

должны регистрировать результаты **ВСЕХ** измерений, включая частоту пульса и дату измерения. Дневник пациента должен включать в себя год, месяц и дату заполнения, графы для регистрации АД и частоты пульса в утренние и вечерние часы, графу для внепланово измеренного АД, графу «Примечания», а также лист для записи принимаемых АГП и других препаратов. В примечаниях указываются изменения в самочувствии, гипертонические кризы и причины, их вызвавшие, а также любая другая важная информация.

Для полноценной оценки результатов СКАД необходимо вычисление его средних значений за определенный период времени отдельно для утренних и вечерних часов. При многократных измерениях для суммирования обычно используется 1-е измерение АД. Период, за который должны быть усреднены величины АД, полученные при измерении в домашних условиях, зависит от цели проведения СКАД. При диагностике АГ это 1–2 нед, при оценке результатов лечения – 2–4 нед, а при долговременном наблюдении у пациентов с подобранной антигипертензивной терапией – 1 мес. Если больной наблюдается у врача 1 раз в 3–6 месяцев, то рассчитываются среднее значение и вариабельность АД за каждый месяц и иногда за последнюю неделю перед визитом.

Спирометрия

Спирометрия позволяет выявить нарушения вентиляционной функции и определить их тип (обструктивный, рестриктивный или смешанный), диагностировать обструкцию верхних дыхательных путей.

Метод спирометрии безопасен, не существует абсолютных противопоказаний к его применению. Относительные противопоказания суммированы в табл. 4.

При подозрении на активный туберкулез легких либо другие заболевания, передающиеся воздушно-капельным путем, следует принимать меры предосторожности во избежание их распространения через спирометр. Гигиенические мероприятия должны быть неотъемлемой частью работы при исследовании легочной функции. Необходимо неукоснительно соблюдать рекомендации по очистке и дезинфекции аппаратуры, указанные производителем. При возможности желательно применять одноразовые материалы (например, загубники), использовать бактериальные фильтры, носовые зажимы следует накладывать через салфетку. Резиновые загубники и носовые зажимы промываются с порошком, замачиваются в дезинфицирующем растворе, промываются и высушиваются.

Методика исследования

Спирометрическая аппаратура должна калиброваться на регулярной основе. Для оценки правильности выполнения дыхательных маневров спирометры должны иметь либо цифровой дисплей, либо возможность печати бумажных протоколов. Исследование должен производить обученный персонал.

Объем легких при спирометрии можно вычислить двумя способами: измерив объем вдыхаемого или выдыхаемого воздуха и построив график зависимости объема легких от времени (кривая «объем–время» или спирограмма; рис. 1, *а*), либо измерив объемную скорость воздушного потока и рассчитав объем при умножении потока на время, при этом на графике отображается зависимость объемной скорости потока от объема легких (кривая «поток–объем»; рис. 1, *б*).

Для получения наилучших результатов необходимо после спокойного выдоха сделать максимально глубокий вдох и сразу же после этого без паузы выдохнуть весь воздух с максимальным усилием. Пауза на высоте вдоха может вызвать «стрессовое расслабление» дыхательных путей, что снижает скорость выдоха.

Наиболее простым для интерпретации и информативным является представление результатов спирометрии в виде кривой «поток–объем».

Экспираторная и инспираторная петли кривой «поток–объем» имеют различную форму. Экспираторная часть кривой имеет форму почти прямоугольного треугольника, основание которого соответствует ФЖЕЛ, а вершина – ПСВ. После достижения пика выдоха скорость потока плавно снижается, и при достижении уровня остаточного объема легких становится нулевой. У людей молодого возраста, а также пациентов с ограничением расширения грудной клетки из-за ригидности грудной стенки в конце выдоха можно наблюдать резкое снижение потока.

Инспираторная кривая «поток–объем» имеет форму симметричной дуги. Измерение максимальных инспираторных потоков не получило широкого распространения, однако качественный анализ инспираторной и экспираторной частей кривой «поток–объем» позволяет выявить изолированную обструкцию верхних дыхательных путей.

Структура ФЖЕЛ. Легочные объемы при спирометрии можно измерить при спокойном или форсированном дыхании. С помощью маневра форсированного выдоха измеряют ФЖЕЛ и показатели объемной скорости воздушного потока: $ОФВ_1$, отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, среднюю объемную скорость выдоха между 25 и 75% ФЖЕЛ – $СОС_{25–75}$, максимальные объемные скорости (МОС) на уровнях 25, 50 и 75% ФЖЕЛ, ПСВ. Наиболее важным из них является $ОФВ_1$ – самый хорошо воспроизводимый и информативный показатель спирометрии, который лежит в основе оценки тяжести обструктивных нарушений.

Отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ является модификацией индекса Тиффно ($ОФВ_1$/ЖЕЛвд, где ЖЕЛвд – максимальный объем воздуха, который можно вдохнуть после полного спокойного выдоха) и обычно выражается в процентах. У здорового человека это соотношение составляет 75–85% (у детей 90%), но с возрастом несколько уменьшается.

$ОФВ_1$/ФЖЕЛ оценивают в первую очередь для дифференциальной диагностики обструктивных и рестриктивных нарушений легочной вентиляции. Постбронходилатационное отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ<0,7 свидетельствует о наличии необратимой бронхообструкции.

$СОС_{25–75}$ снижается на ранних стадиях бронхиальной обструкции раньше, чем $ОФВ_1$, но имеет более широкий диапазон нормальных значений.

$МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ плохо воспроизводимы, поэтому не играют существенной роли в диагностике вентиляционных нарушений.

ПСВ в большей степени, чем другие показатели спирометрии, зависит от усилия пациента: для получения воспроизводимых данных пациент должен приложить максимум усилия. В домашних условиях ПСВ измеряется с помощью пикфлоуметра.

Критерии правильно выполненного маневра ФЖЕЛ:

1) длительность выдоха не менее 3 с для детей младше 10 лет и не менее 6 с для лиц старше 10 лет или до достижения плато на кривой «объем–время» (когда объем в течение 1 с меняется не более чем на 25 мл);

2) выдох должен быть резким с самого начала [объем обратной экстраполяции с самой верхней точки кривой «объем–время», определяющий момент начала выдоха, должен быть менее 5% от ФЖЕЛ, или менее 0,15 л (берется наибольший из этих показателей)];

3) выдох не должен прерываться кашлем и перекрытием надгортанника;

4) выдох должен выполняться с максимальным усилием от начала и до самого конца;

5) на кривой «поток–объем» должны отсутствовать артефакты (например, кашель на выдохе, перекрытие гортани надгортанником, преждевременное прекращение выдоха, недостаточное усилие на любом участке форсированного выдоха, утечка воздуха, перекрытие загубника губами/зубами); деформированный загубник должен быть заменен.

Исследование может быть завершено, когда получено три технически удовлетворительных дыхательных маневра. В целом за одно исследование допускается выполнение не более 8 маневров. Результаты спирометрии должны быть воспроизводимы, т.е. максимальный и следующий за ним показатели ФЖЕЛ и/или $ОФВ_1$ должны различаться не более чем на 150 мл. В случаях, когда ФЖЕЛ не превышает 1 л, максимально допустимая разница между двумя лучшими попытками как по ФЖЕЛ, так и по $ОФВ_1$ не должна превышать 100 мл. Из этих попыток для интерпретации выбирают лучшую: попытку с наибольшей суммой ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ и с самым большим значением ПСВ.

У некоторых пациентов повторные маневры форсированного выдоха могут вызывать бронхоконстрикцию, при этом показатели снижаются от попытки к попытке. В такой ситуации не следует выбирать какую-либо одну попытку, а указать все полученные результаты. У таких пациентов следует исключать бронхиальную гиперреактивность.

Техническую вариабельность результатов спирометрии можно минимизировать при регулярной калибровке оборудования, тщательном инструктаже пациента, повышении квалификации персонала.

Должные величины. Европейское сообщество стали и угля и Американское торакальное общество опубликовали уравнения для расчета должных значений спирометрических показателей и рекомендации по интерпретации результатов. Должные величины зависят от антропометрических параметров, в основном от роста, пола, возраста, расы. Вместе с тем следует принимать во внимание и индивидуальные вариации нормы. Так, у людей с исходными показателями выше среднего уровня при развитии легочной патологии эти показатели будут снижаться относительно исходных, но по-прежнему могут оставаться в пределах популяционной нормы.

Анализ функциональных результатов должен учитывать динамику клинической картины заболевания.

Повторные исследования

Спирометрические показатели ($ОФВ_1$ и ФЖЕЛ) достоверно отражают динамику легочной функции во времени, однако необходимо учитывать вероятность технической и биологической вариабельности результатов. У здоровых лиц изменения ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ клинически значимы, если при повторных исследованиях в течение дня разница превышает 5%, в течение нескольких недель – 11–12%, за год – 15%.

Интерпретация результатов спирометрии основана на отклонении полученных величин от должных значений. Для корректной интерпретации результатов спирометрии необходимо технически правильно выполнить исследование.

При ХОБЛ выявляется обструктивный тип вентиляционных нарушений, при котором ведущим патофизиологическим механизмом является повышение сопротивления дыхательных путей, которое приводит к снижению экспираторного потока. Обструктивный тип вентиляционных нарушений характеризуется снижением соотношения $ОФВ_1$/ЖЕЛ при сохранной ЖЕЛ.

При обструктивных нарушениях кривая «поток–объем» располагается ниже должной кривой (рис. 2), и ее нисходящее колено приобретает вогнутую форму. Нарушение линейности нижней половины кривой «поток–объем» является характерной чертой обструктивных нарушений вентиляции, даже когда ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ не выходят за пределы нормальных значений. Выраженность изменений зависит как от тяжести обструктивных нарушений, так и от заболевания. Причиной этого чаще всего является сужение просвета дыхательных путей при БА, ХОБЛ, эмфиземе, муковисцидозе, сдавлении крупных бронхов и трахеи опухолью извне, стенозировании эндофитно растущей опухолью, рубцовой тканью, инородным телом.

Ранними признаками обструктивных нарушений у пациентов без клинических проявлений бронхиальной обструкции могут служить изменение формы экспираторной части кривой «поток–объем» и снижение скоростных показателей $СОС_{25–75}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$.

По мере прогрессирования обструктивной патологии происходит дальнейшее снижение экспираторного потока, нарастание воздушных ловушек и гиперинфляции легких, что приводит к снижению ЖЕЛ. Для того чтобы исключить смешанные обструктивно-рестриктивные нарушения, необходимо измерить общую емкость легких.

При подозрении на БА следует провести бронходилатационный тест, а при необходимости – бронхоконстрикторный тест. Для оценки выраженности эмфиземы следует исследовать общую емкость и диффузионную способность легких.

Для оценки тяжести обструктивных нарушений в большинстве случаев используют степень отклонения $ОФВ_1$ от должного значения (табл. 5). Эту классификацию не применяют у пациентов с обструкцией верхних дыхательных путей, когда даже слабо выраженная обструкция может носить жизнеугрожающий характер.

Для определения тяжести обструктивных нарушений не рекомендуется использовать отношение $ОФВ_1$/ЖЕЛ,

Таблица 6. Показания к проведению ТШХ

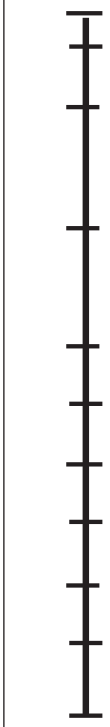
Однократно	Для оценки в динамике	Для оценки прогноза
ХОБЛ	ХОБЛ	ХОБЛ
Сердечная недостаточность	Сердечная недостаточность	Сердечная недостаточность
Заболевания периферических артерий	Легочная гипертония	Первичная легочная гипертензия
Муковисцидоз	Легочная реабилитация	
Фибромиалгия	Резекция легкого	
Пожилые пациенты	Трансплантация легких	

Таблица 7. Факторы, влияющие на результат ТШХ

Уменьшают пройденное расстояние	Увеличивают пройденное расстояние
Низкий рост	Высокий рост
Женский пол	Мужской пол
Избыточная масса тела	Высокая мотивация пациента
Пожилой возраст	Пациент ранее выполнял ТШХ
Короткий коридор (больше крегов, чаще повороты)	Медикаментозные препараты, принятые непосредственно перед тестом
Заболевания легких (ХОБЛ, БА, интерстициальные болезни легких)	Оксигенотерапия у пациентов с ХОБЛ и гипоксемией при физической нагрузке
ССЗ (стенокардия, ИМ, ХСН, МИ, заболевания периферических артерий)	
Заболевания опорно-двигательного аппарата (артриты, травмы, атрофия мышц)	
Когнитивные нарушения	

Шкала оценки одышки Borg
Пациенту необходимо выбрать одно из чисел, отражающее степень одышки, которую он испытывает после выполнения ТШХ

Максимальная	10
Очень, очень тяжелая	9
Очень тяжелая	7
Тяжелая	5
Несколько тяжелая	4
Умеренная	3
Легкая	2
Очень легкая	1
Очень, очень легкая	0,5
Отсутствует	0



поскольку при прогрессировании заболевания $ОФВ_1$ и ЖЕЛ могут снижаться синхронно, а их соотношение останется при этом нормальным. Тем не менее отношение $ОФВ_1$/ЖЕЛ помогает оценить тяжесть вентиляционных нарушений у людей с исходно большим объемом легких (например, у спортсменов). В этих случаях $ОФВ_1$/ЖЕЛ может быть очень низким (50% и менее), а $ОФВ_1$ будет соответствовать обструкции легкой степени.

Бронходилатационный тест

Бронходилатационный тест представляет собой повторную спирометрию после ингаляции бронходилататора.

Показания к проведению бронходилатационного теста:

1. Выявление обратимости бронхиальной обструкции.
2. Определение потенциального эффекта бронхолитической терапии.

Отсутствие значимого улучшения спирометрических показателей в бронходилатационном тесте при ХОБЛ ни в коей мере не означает, что больному не показаны бронходилататоры.

3. Выявление скрытого бронхоспазма у лиц с нормальными показателями спирометрии.

Бронходилатационный тест желательно выполнять практически всегда при первичном исследовании функции дыхания.

Противопоказания к проведению бронходилатационного теста:

1. Отсутствие сотрудничества между врачом и пациентом.
2. Непереносимость применяемых бронходилататоров. Если пациент не переносит β_2-агонисты, то в качестве бронходилататора можно использовать М-холинолитик.

Подготовка к бронходилатационному тесту

Перед проведением бронходилатационного теста следует отказаться от приема бронхорасширяющих препаратов: короткодействующих ингаляционных β_2-агонистов (сальбутамол, фенотерол) и антихолинергические препараты (ипратропиума бромид) следует за 4–6 ч, пролонгированных β_2-агонистов (сальметерол, формотерол) и метилксантин – за 12 ч, пролонгированных холинолитиков (тиотропия бромид) – за 24 ч до исследования. Курение не разрешается в течение 2 ч до исследования и на протяжении всего исследования.

Если препараты отменить нельзя, то в протоколе исследования указывают название препарата, дозу и время последней ингаляции.

Методика проведения исследования

После исходной спирометрии пациент ингалирует бронхорасширяющий препарат. Рекомендуется использовать короткодействующие бронходилататоры в максимальной разовой дозе:

- для β_2-агонистов, например сальбутамола, – 400 мкг;
- для антихолинергических препаратов, например ипратропиума бромида – 160 мкг.

Можно также использовать комбинацию антихолинергических препаратов и β_2-агонистов короткого действия в указанных дозах. Дозированные аэрозольные ингаляторы должны использоваться со спейсером.

Повторное спирометрическое исследование необходимо провести через 15 мин после ингаляции β_2-агонистов или через 30–45 мин после ингаляции антихолинергических препаратов или их комбинации с β_2-агонистами.

Интерпретация результатов

Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации (КБД) превышает 12% и абсолютный прирост составляет более 200 мл:

$$БД = \frac{ОФВ_{1\ после}\ (мл) - ОФВ_{1\ исх}\ (мл)}{ОФВ_{1\ исх}\ (мл)} \times 100\%$$

Абсолютный прирост (мл) = $ОФВ_{1\ после}$ (мл) – $ОФВ_{1\ исх}$ (мл),

где $ОФВ_{1\ после}$ – значение спирометрического показателя после ингаляции бронходилататора, $ОФВ_{1\ исх}$ – значение спирометрического показателя до ингаляции бронходилататора.

Для положительного бронходилатационного теста обязательно наличие обоих признаков.

Вместо $ОФВ_1$ КБД можно рассчитывать по ФЖЕЛ, но не по $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, $СОС_{25–75}$, так как у этих показателей очень высокая вариабельность.

СМАД

Для проведения СМАД могут быть рекомендованы только аппараты, успешно прошедшие строгие клинические испытания по международным протоколам для подтверждения точности измерений.

Для адекватной оценки АД в течение суток требуется не менее 2–4 измерений в час. Учитывая, что часть измерений по различным причинам может быть нерезультативной, необходимо проводить 4–6 измерений в час в период бодрствования. В ночные часы, когда вариабельность АД меньше и нет физической активности, частота измерений может быть в 2 раза меньше. С целью оценки скорости утреннего подъема АД в утренние часы устанавливаются более короткие интервалы между измерениями. Рекомендуется проводить исследование с интервалами: день – 15–30 мин, ночь – 30 мин. Исследование следует начинать в 10–11 ч утра, оно должно продолжаться 24–26 ч. Первые 2 ч исследования в анализ не включаются, учитывая, что сама процедура установки монитора является стрессовой для пациента. Регистрация АД проводится на «нерабочей» руке пациента, однако при асимметрии более 10 мм рт. ст. – на руке с большими значениями АД. Манжета фиксируется на предплечье на 2 см выше локтевого сгиба так, чтобы она не соскальзывала.

Перед началом мониторирования необходимо произвести тестовые измерения с одновременным (с помощью Т-образного переходника) определением АД прибором и квалифицированным специалистом – с использованием ртутного сфигмоманометра. Контрольные измерения производятся в положении сидя 4 раза с интервалами 2 мин. Необходимо учитывать, что давление в плечевой артерии увеличивается на 5 мм рт. ст. при перемещении руки из горизонтального в вертикальное положение. Для исключения этого феномена пациенту необходимо объяснить, что во время нагнетания и сдувания воздуха опущенная вдоль корпуса рука должна быть полностью неподвижной, а мышцы – максимально расслабленными. Пациенту необходимо вести дневник, в котором он будет в течение суток отражать физическую, эмоциональную и умственную нагрузку, изменения в самочувствии, время приема пищи, лекарств, а также время отхода ко сну и пробуждения.

Тест с 6-минутной ходьбой

Многие пациенты, особенно в пожилом возрасте, не способны выполнить стандартный нагрузочный тредмил тест. Тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) был разработан в качестве альтернативного метода оценки толерантности к физической нагрузке у таких пациентов. ТШХ измеряет расстояние, которое пациент может пройти по ровной поверхности в течение 6 мин, и отражает возможности пациента по выполнению обычной физической активности (субмаксимальная физическая нагрузка).

ТШХ может проводиться как для разовой оценки толерантности к физической нагрузке, так и в динамике. Показания к проведению ТШХ представлены в табл. 6.

Противопоказания к проведению ТШХ:

- Нестабильная стенокардия в течение последнего месяца.
- ЧСС более 120 уд/мин.
- САД 180 мм рт. ст. и более.
- ДАД 100 мм рт. ст. и более.

Решение о возможности проведения ТШХ у таких пациентов принимает врач.

* Изучение долгосрочного влияния тиотропия на функцию легких

† Первичные точки оценки степени снижения функции легких (пре- и постбронходилатационный ОФВ1), были статистически не достоверны. Вторичные конечные точки включали оценку: улучшения функции легких и качества жизни, частоты обострений ХОБЛ и связаных с ними госпитализаций, а так же смертности.

Литература:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: executive summary). Updated 2007. http://www.goldcopd.com. Acceessed September 5, 2008.
2. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al, on behalf of the UPLIFT® (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med.2008-359:1543-1554.
3. Авдеев С.Н., Результаты глобального исследования UPLIFT: Влияние тиотропия на течение ХОБЛ., Справочник поликлинического врача, 2008, №14-15, стр.30-35.

Pfizer

Представительство компании Pfizer в России
123317, Москва, Пресненская наб., д.10
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: + 7 (495) 2875000
Факс: +7 (495) 2875300

Boehringer Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44
Факс: +7 (495) 544 56 20

SPIRIVA® (tiotropium)
Жизнь. Продолжение следует.

Имеются противопоказания, проконсультируйтесь у врача.
Для получения более подробной информации обратитесь к инструкции по применению препарата. Препарат СПИРИВА® разработан компанией Boehringer Ingelheim, его продвижение осуществляют компании Pfizer и Boehringer Ingelheim.
Рег. номер: П №014410/01 от 19.11.2007. Отпечатано в России. SP-1-2009. На правах рекламы.

Реклама

ТШХ следует проводить в утренние часы. Пациент должен легко позавтракать за 3–4 ч до проведения теста, не принимать лекарственных препаратов, не курить за 2 ч до теста. Для проведения ТШХ необходимо сделать разметку с интервалом в 3 м в прямом коридоре длиной не менее 30 м. Пациент должен быть одет в удобную одежду и обувь; если пациент в обычной жизни пользуется костылями, тростью или ходунками, они должны быть использованы; пациенты должны избегать интенсивной физической нагрузки за 2 ч до теста. При повторном тестировании оно должно проводиться в то же время суток, что и предыдущее.

Перед тестом пациенты должны посидеть в течение 10 мин. В это время их инструктируют о целях теста, методике его проведения, а также оценивают одышку по шкале Borg. Пациентам объясняют, что они будут ходить по измеренному коридору в своем собственном темпе, стараясь пройти максимальное расстояние в течение 6 мин, при этом нельзя бежать. Можно замедлить темп ходьбы или остановиться и отдохнуть по мере необходимости. Во время отдыха можно прислониться к стене, однако надо возобновить ходьбу, как только это станет возможным. Во время ходьбы по истечении каждой минуты разрешается подбадривать пациента фразами: «Все идет хорошо, у Вас есть еще 5 минут ходьбы», «Продолжайте в том же темпе, у Вас осталось 4 минуты» и др. Нельзя использовать другие слова ободрения для ускорения темпа ходьбы. Если пациент прекратил ходьбу до истечения 6 мин и нуждается в отдыхе, можно сказать ему: «Вы можете прислониться к стене, если хотите, а затем продолжите ходить, когда вы сможете». Во время отдыха пациента таймер не останавливают. Если пациент прекращает ходьбу до истечения 6 мин по собственному желанию или по решению исследователя, необходимо отметить время теста, пройденное расстояние и причину прекращения теста. Пациенты прекращают ходьбу до истечения 6 мин при возникновении следующих симптомов: тяжелая одышка, боль в груди, головокружение, боль или судороги в ногах, выраженная потливость, бледный или пепельный цвет кожи. По окончании теста необходимо как можно точнее зарегистрировать расстояние, пройденное пациентом (в метрах) и вновь оценить одышку по шкале Borg.

В большинстве случаев ТШХ проводится дважды для оценки эффективности назначенного лечения или многократно при диспансерном наблюдении. Однократное проведение теста менее информативно, так как на его результат оказывает влияние множество факторов (табл. 7). ТШХ является простым и полезным инструментом оценки функциональных возможностей пациентов и может выполняться в любом медицинском учреждении.

«Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны у больных с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний» – неправильный вопрос или нежелательный ответ

С.Р.Гиляревский[1], В.А.Орлов[1], И.М.Кузьмина[2], М.В.Голшмид[1]
[1]Кафедра клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ;
[2]Отделение неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда Московского городского научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В.Склифосовского

Резюме
В статье обсуждаются современные представления о роли применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II с целью профилактики развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Приводятся как соответствующие доказательные данные, так и мнения экспертов. Рассматриваются возможные причины клинической инертности, обусловливающей отклонения в тактике применения средств, подавляющих активность ренин-ангиотензиновой системы.
Ключевые слова: *ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, клиническая инертность.*

Angiotensin-converting enzyme inhibitors or sartans in patients at high risk for cardiovascular events: a wrong question or an undesirable answer
S.R.Gilyarevsky, V.A.Orlov, I.M.Kuzmina, M.V.Golshmid

Summary
The paper discusses current views on the role of using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers to prevent severe cardiovascular events. It gives both respective documentary information and experts' opinions. The possible causes of clinical inertness defining deviations in the tactics of using drugs that suppress the activity of the renin-angiotensin system are considered.
Key words: *angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, clinical inertness.*

Сведения об авторах
Гиляревский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и терапии РМАПО
Орлов Владимир Аркадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии и терапии РМАПО
Кузьмина Ирина Михайловна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского
Голшмид Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и терапии РМАПО

> *Доказательная медицина (англ. Evidence-based medicine – медицина, основанная на доказательствах) – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных вмешательств принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности.*
>
> Evidence Based Medicine Working Group, 1993

Способность к выбору наиболее сильных доказательств эффективности определенного вмешательства в конкретной клинической ситуации становится неотъемлемой частью врачебной культуры, которая играет не меньшую роль в обеспечении успешной врачебной деятельности, чем владение навыками физикального обследования больного и трактовки результатов инструментальных и лабораторных методов обследования.

Доказательная база ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) как основа выбора базовой терапии для снижения риска развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний

Трудность современного этапа развития доказательной кардиологии, и особенно ее части, касающейся тактики применения ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), определяется не только большим числом данных, полученных в ходе выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ), но также лишь небольшим числом РКИ, в которых непосредственно сравнивались эффекты препаратов, относящихся к этим двум классам. Более того, высокая гетерогенность клинических характеристик больных, включенных в разные исследования, а также различие в периодах, когда проводились РКИ (такой фактор очень сильно влияет на базовую терапию, применявшуюся у больных, включенных в исследования, от которой существенно зависит возможность выявления преимуществ исследуемых препаратов), еще в большей степени затрудняют сравнение эффективности применения ИАПФ и БРА.

Не вдаваясь в подробности доказательной базы ИАПФ и БРА, напомним, что влияние на риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных, не имеющих сердечной недостаточности (СН) и/или дисфункции левого желудочка (ЛЖ) независимо от влияния на уровень артериального давления, было доказано только в ходе выполнения 2 крупных РКИ ИАПФ (исследования HOPE – Heart Outcomes Prevention Evaluation [1] и EUROPA – EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril instable coronary Arterydisease [2]). С другой стороны, результаты не всех РКИ ИАПФ были столь однозначно успешными. В частности, в ходе выполнения исследований CAMELOT (Comparison of AMIodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) [3] и PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme-inhibition) [4] не удалось подтвердить гипотезу о том, что прием эналаприла и трандолаприла, соответственно, по сравнению с плацебо приведет к улучшению прогноза больных, имеющих несколько менее высокий риск, чем был у участников исследований HOPE и EUROPA. Был ли такой отрицательный результат обусловлен особенностями характеристик участников исследований, недостаточно высокой дозой препарата, недостаточно длитель-

ным периодом наблюдения или недостаточным объемом выборки, неизвестно. И самое главное, это уже никогда не будет установлено, потому что по этическим соображениям выполнение сравнительных клинических испытаний ИАПФ и плацебо, по-видимому, уже невозможно. Таким образом, очевидно, что выбор препарата в определенной клинической ситуации будет определяться теми доказательствами, которые имеются.

Мнение о роли БРА в профилактике осложнений ССЗ: клиническая инертность или сознательное заблуждение?

В последнее время часто говорят о проблеме клинической инертности, под которой понимают неспособность работников здравоохранения начать или изменить терапию при наличии соответствующих показаний [5]. Несмотря на то, что оправданный консерватизм предотвращает необоснованное применение средств с недостаточно доказанной эффективностью [6], в большинстве случаев клиническая инертность приводит к необоснованному недостижению целевых уровней определенных показателей (например, артериального давления, частоты сердечных сокращений, уровня холестерина липопротеинов низкой плотности или концентрации глюкозы в крови) [7, 8], а также недостаточно частому использованию средств, определенно положительно влияющих на прогноз (например, антиагрегантов или ИАПФ) [9].

Причины клинической инертности могут быть разными, но очевидно, что инертность врача или даже эксперта нередко служит одной из важных причин несвоевременного начала или изменения терапии при наличии или развитии соответствующих показаний. Клиническая инертность может быть связана с такими факторами, как слишком большое число доказанных фактов эффективности разных препаратов, отсутствие в большинстве случаев результатов прямого сравнения лекарственных средств, наличие конфликта интересов в представлении и интерпретации результатов РКИ [10]. Как это ни обидно может быть многим опытным врачам, но результаты обсервационных исследований свидетельствуют о том, что с увеличением опыта врача качество лечения нередко ухудшается, что во многом обусловлено клинической инертностью и снижением способности или нежеланием воспринимать новые изменения в тактике лечения по мере появления новых доказательных данных [11].

Опыт выступления в разных регионах страны перед терапевтами и кардиологами свидетельствует о том, что в последние годы в нашей стране сформировалось мнение о тактике применения некоторых препаратов, которое отличается от такового в большинстве других стран мира. В частности, несмотря на отрицательные результаты РКИ и метаанализов, преувеличивается роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении и профилактике ССЗ и их осложнений [12, 13], а также роль БРА как средства профилактики осложнений ССЗ.

В то же время в целом споры о роли ИАПФ и БРА в профилактике осложнений ССЗ в мире прекратились после опубликования в 2008 г. результатов исследования ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [14], в котором проверялись гипотезы о том, что у больных с ССЗ или сахарным диабетом (СД) и высоким риском развития осложнений ССЗ прием БРА телмисартана будет не менее эффективен, чем прием ИАПФ рамиприла, а также о преимуществах сочетанной терапии ИАПФ и БРА по сравнению с монотерапией такими препаратами. Результаты исследования подтвердили гипотезу о том, что прием телмисартана не менее эффективен по сравнению с приемом рамиприла (относительный риск – ОР 1,01 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,94 до 1,09), однако сочетанный прием исследуемых препаратов не только не имел преимуществ перед монотерапией, но и сопровождался существенным увеличением частоты развития побочных эффектов. Таким образом, в ходе выполнения исследования ONTARGET были получены данные о том, что с 95% вероятностью эффективность приема телмисартана не отличается от рамиприла (на 9%). Более того, результаты дополнительных расчетов позволили установить, что применение телмисартана у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ на 95% соответствовало эффекту приема рамиприла по сравнению с плацебо, который был отмечен в исследовании HOPE у больных, имеющих сходный риск развития тяжелых осложнений ССЗ [14].

Исследования для проверки гипотезы о том, что новые препараты не менее эффективны, чем старые (non-inferiority), в настоящее время выполняются все чаще и чаще – поскольку в большинстве случаев по этическим соображениям нельзя сравнивать новые препараты с плацебо, решение о расширении показаний к применению новых препаратов по сравнению со стандартными принимается не только в том случае, когда в ходе исследований удается доказать, что препарат не менее эффективен, но и если при этом новый препарат имеет определенные преимущества [15]. В ходе выполнения исследования ONTARGET не удалось выявить преимуществ приема телмисартана по сравнению с рамиприлом, за исключением меньшей частоты развития кашля. Ни по влиянию на частоту развития гипертрофии миокарда ЛЖ, ни по влиянию на скорость снижения функции почек применение БРА либо не имело преимуществ, либо его применение сопровождалось менее благоприятным эффектом.

Учитывая сказанное ранее, в июле 2009 г. члены консультативной группы Food and Drug Administration – FDA (Администрация США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов) единогласно приняли решение против расширения показаний к применению БРА телмисартана для снижения риска развития осложнений ССЗ у больных с высоким риском их развития. Однако эксперты допустили использование телмисартана как препарата 2-го ряда у больных 55 лет и старше с высоким риском развития осложнений ССЗ, которые не переносят ИАПФ, рассматриваемые в такой ситуации как препараты 1-го ряда. Очевидно, что, поскольку ONTARGET было единственным крупным исследованием по сравнительной оценке эффективности приема ИАПФ и БРА, полученные в результате данные стали распространять на тактику применения не только конкретных препаратов (рамиприла и телмисартана), но и всех препаратов, относящихся к классу ИАПФ и БРА.

Последние данные о сравнительной эффективности ИАПФ и БРА как средств для профилактики осложнений ССЗ

Очевидно, что в настоящее время практикующему врачу необходимо иметь достаточно полное представление не только об отдельных фактах, подтверждающих эффективность применения того или иного лекарственного средства или вмешательства, но и обо всей структуре доказательных основ лечения того или иного заболевания, в том числе и с помощью применения ИАПФ и БРА. В противном случае мнением врача будет легко манипулировать, а фрагментарные данные, хотя и имеющие высокий уровень доказательности, не позволят в полной мере осуществлять практику, основанную на доказательствах. В такой ситуации полезно обратиться к результатам метаанализа всех РКИ ингибиторов и БРА. Результаты двух недавно опубликованных метаанализов были посвящены оценке влияния приема ИАПФ и БРА на риск развития осложнений ССЗ.

В начале 2013 г. в «Journal American College Cardiology» были опубликованы результаты метаанализа РКИ, цель которого состояла в сравнительной оценке эффективности приема ИАПФ и БРА для профилактики осложнений ССЗ [16], которая производилась по комбинированному показателю смертности от осложнений ССЗ, частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, а также по та-

ким показателям, как общая смертность, частота развития новых случаев СН и СД.

В анализ были включены 26 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, в ходе выполнения которых изучалась эффективность применения ИАПФ или БРА. В целом в эти РКИ были включены 108 212 участников, у которых не было признаков СН, обусловленной нарушением систолической или диастолической функции сердца. Анализ выполнялся в соответствии с правилами выполнения метаанализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [17], что подтверждает его высокое методическое качество.

Результаты анализа свидетельствовали о том, что прием ИАПФ по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития ИМ или инсульта (отношение шансов – ОШ 0,830 при 95% ДИ от 0,744 до 0,927; p=0,001), а также снижению риска развития ИМ (ОШ=0,811 при 95% ДИ от 0,748 до 0,879; p<0,001), риска развития инсульта (ОШ=0,796 при 95% ДИ от 0,682 до 0,928; p<0,004), а также общей смертности (ОШ=0,908 при 95% ДИ от 0,845 до 0,975; p=0,008), риска развития новых случаев СН (ОШ=0,789 при 95% ДИ от 0,686 до 0,908; p=0,001) и новых случаев СД (ОШ=0,851 при 95% ДИ от 0,749 до 0,965; p<0,012) [17].

Применение БРА приводило к статистически значимому, но менее выраженному по сравнению с ИАПФ снижению комбинированного показателя (ОШ=0,920 при 95% ДИ от 0,869 до 0,975; p=0,005) и статистически значимому снижению риска развития инсульта (ОШ=0,900 при 95% ДИ от 0,830 до 0,977; p=0,011) и новых случаев СД (ОШ=0,855 при 95% ДИ от 0,98 до 0,915; p<0,001).

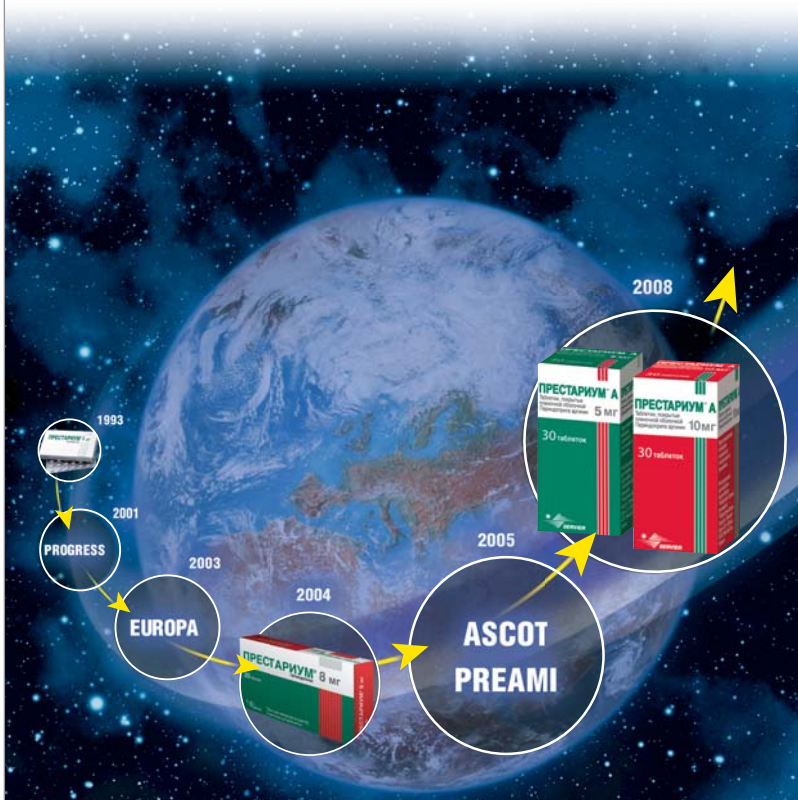
Таким образом, результаты метаанализа свидетельствуют о том, что у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ, но в отсутствие СН прием как ИАПФ, так и БРА приводит к статистически значимому снижению комбинированного показателя (смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ и инсульта). Однако применение ИАПФ помимо этого приводит к статистически значимому снижению общей смертности, а также частоты развития новых случаев СН и СД. Таким образом, по мнению авторов метаанализа, применение БРА может быть приемлемой альтернативой ИАПФ в тех случаях, когда больные с высоким риском развития осложнений ССЗ не переносят ИАПФ.

Результаты этого метаанализа, включившего наибольшее число РКИ по сравнению с ранее выполненными метаанализами, подтверждают данные о том, что прием ИАПФ приводит к существенному и статистически значимому снижению риска развития неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ и инсульта, а также снижению общей смертности, частоты развития новых случаев СН и СД у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ в отсутствие СН, в первую очередь у больных с ишемической болезнью сердца и другими сосудистыми заболеваниями. В то же время применение БРА у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ в отсутствие СН приводит лишь к статистически значимому, но менее выраженному снижению комбинированного показателя и снижению частоты развития новых случаев СД, но не снижает общую смертность и частоту развития новых случаев СН.

Результаты этого метаанализа в целом подтверждают данные, полученные ранее L.van Vark и соавт., которые были представлены в 2012 г. в «European Heart Journal». Метаанализ L. van Vark и соавт. [18] был посвящен оценке эффективности применения ИАПФ и БРА у больных артериальной гипертонией (АГ). В этот метаанализ вошло 20 РКИ, включивших в себя 158 998 участников. В каждом из таких исследований не менее чем у 70% больных

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

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



Престариум А - гарантия доказанной эффективности

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

SERVIER

Реклама

Результаты метаанализа L.C. vanVark и соавт.

Исследование	Препараты	Δ САД (мм рт. ст.)	Сердечно-сосудистая смертность (%), *p*	Общая смертность (%), *p*
ASCOT	Амлодипин/Периндоприл vs Атенолол/ГХТЗ	-2,7	24,5%, *p*=0,001	11%, *p*=0,02
HYVET	Арифон ретард/Периндоприл vs плацебо	-15	NS	21%, *p*=0,02
ADVANCE	Периндоприл/Индапамид vs плацебо	-5,6	18%, *p*=0,027	14%, *p*=0,03
ONTARGET	Телмисартан vs рамиприл	-0,9	N5	NS
TRANSEND	Телмисартан vs плацебо	-4,0	NS	NS
PROFESS	Телмисартан vs плацебо	-3,8	NS	NS
LIFE	Лосартан/ГХТЗ vs ββ/ГХТЗ	-1,1	NS	NS
RENAL	Лосартан vs плацебо	-2,0	NS	NS
VALUE	Валсартан vs амлодипин	2,1	NS	NS
JIKEI	Валсартан	-0,4	NS	NS
KYOTO	Валсартан	0	NS	NS
ALLHAT	Лизиноприл Амлодипин	+2,0 +0,8	NS	NS
ANBP2	Эналаприл vs ГХТЗ	0	NS	NS
ACCOMPLIS	Беназеприл/амлодипин vs беназиприл/ГХТЗ	-0,9	NS	NS
INVESTH	Верапамил	-0,3	NS	NS
IDNT	Ирбесартан vs плацебо Ирбесартан vs амлодипин	-3,0 0	NS	NS

была АГ, – их рандомизированно распределяли в группу применения ИАПФ или БРА и группу контроля. В целом применение средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему (РАС), приводило к снижению общей смертности на 5% (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,91 до 1,00; *p*=0,032) и снижению смертности от осложнений ССЗ на 7% (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,88 до 0,99; *p*=0,018). Однако раздельный анализ эффективности применения ИАПФ и БРА свидетельствовал о том, что положительное влияние применения средств, влияющих на РАС, в основном было обусловлено эффектами ИАПФ, прием которых приводил к статистически значимому снижению общей смертности на 10% (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,84 до 0,97; *p*=0,004). В то же время прием БРА не приводил к снижению смертности больных АГ (ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,94 до 1,04; *p*=0,683). Различие между применением ИАПФ и БРА по влиянию на общую смертность было статистически значимым (*p*=0,036 для гетерогенности). Следует отметить, что в ходе анализа влияния ИАПФ на общую смертность было выявлено, что только в 3 РКИ (ASCOT–BPLA, ADVANCE и HYVET), в которых в качестве ИАПФ применялся периндоприл, снижение общей смертности достигало статистической значимости (см. таблицу).

Заключение

Имеются достаточно убедительные доказательные основы применения ИАПФ и БРА у широкого круга больных с высоким риском развития осложнений ССЗ. Очевидно, что препаратами 1-го ряда для профилактики развития тяжелых осложнений ССЗ среди средств, влияющих на РАС, были и остаются ИАПФ. Оценить успешность доказательной истории тех или иных препаратов, относящихся к этим классам, можно только при анализе результатов конкретных клинических испытаний. Поскольку в настоящее время выполнение крупных РКИ ИАПФ или БРА, в ходе которых проводилось бы сравнение эффектов их сочетанного приема или с плацебо, по этическим соображениям не представляется возможным, по-видимому, маловероятно, что на этом «поле» средств, влияющих на РАС, появятся новые «игроки» или поменяются роли уже существующих. Доказательная история средств, влияющих на РАС, однозначно свидетельствует о том, что только 2 ИАПФ могут рассматриваться в качестве средств базовой терапии – рамиприл и периндоприл. И еще раз хотелось бы подчеркнуть, что другой доказательной истории ИАПФ и БРА у нас, скорее всего, не будет.

Литература

1. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145–53 [Errata, N Engl J Med 2000; 342: 784, 1376].
2. Fox KM. EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril instable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentretrial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–8.
3. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effectof antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. JAMA 2004; 292: 2217–26.
4. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058–68.
5. Phillips LS, Branch WT, Cook CB et al. Clinicalinertia. Ann Intern Med 2001; 135: 825–34.
6. Giugliano D, Esposito K. Clinical inertiaas a clinical safeguard. JAMA 2011; 305: 1591–2.
7. Avignon A, Attali C, Sultan A et al. Clinical inertia: view points of general practitioners and diabetologists. Diabetes Metab 2012; 38 (Suppl. 3): S53–S58.
8. Cowart JB, Taylor AA. Should two-drug initial therapy for hypertension be recommended forallpatients? Curr Hypertens Rep 2012; 14: 324–32.
9. Pateland JA, Fotis MA. Comparison of Treatment of Patients With Congestive Heart Failure by Cardiologists Versus Noncardiologists. Am J Health Syst Pharm 2005; 62: 168–72.
10. Lichter AS, McKinney R. Toward a harmonized and centralized conflict finterest disclosure: progress froman IOM initiative. JAMA 2012; 308: 2093–4.
11. Choudbry NK, Fletcher RH, Soumerai SB. Systematicreview: the relationship between clinical experience and quality of healthcare. Ann Intern Med 2005; 142: 260–73.
12. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia 2012; 367: 319–28.
13. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E et al. Associationbetween omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012; 308: 1024–33.
14. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Bothin Patientsat High Risk for Vascular Events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–59.
15. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. JAMA 2012; 308: 2594–604.
16. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with outheart failure. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 131–42.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Prefer redreporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. J Clin Epidemiol 2009; 62: 1006–12.
18. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in volving 158,998 patients. Eur Heart J 2012; 33: 2088–97.

Оценка антигипертензивной эффективности и безопасности моксонидина при лечении неосложненного гипертонического криза

С.Н.Терещенко, Н.И.Гапонова, В.Р.Абдрахманов. От участников исследования AVES.
Центры, участвующие в клиническом исследовании: координатор исследования С.Н.Терещенко, Москва; М.В.Архипов, Екатеринбург; Э.Г.Волкова, Челябинск; А.С.Галявич, Казань; Е.Д.Космачева, Краснодар; Г.В.Матюшин, Красноярск; И.В.Медведева, Тюмень; Н.В.Мезенцева, Новосибирск; С.В.Недогода, Волгоград; Д.В.Тимонин, Ижевск; Т.В.Тюрина, Ленинградская область; С.В.Шлык, Ростов-на-Дону; И.В.Фомин, Нижний Новгород; Г.И.Фурменко, Воронеж

Резюме
Цель. *Оценить клиническую эффективность и безопасность селективного агониста имидазолиновых I_1- рецепторов моксонидина по сравнению с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента каптоприлом у больных с неосложненным гипертоническим кризом (НГК).*
Материал и методы. *Обследованы 225 пациентов (125 женщин, 100 мужчин) в возрасте 56,2±14,4 года с НГК. Пациенты были рандомизированы в группу моксонидина (n=113) с однократным назначением 0,4 мг препарата внутрь и группу каптоприла (n=112) с однократным приемом 25 мг. Наряду с общеклиническим обследованием проводилось динамическое измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, регистрация электрокардиограммы, определение уровней креатинина, калия и глюкозы в крови.*
Показателями эффективности у пациентов являлись время наступления антигипертензивного эффекта, степень снижения АД и продолжительность антигипертензивного эффекта. Для оценки эффективности сравниваемых препаратов использовали суточное мониторирование АД. Анализировали динамику показателей в течение 12 ч.
Результаты. *Антигипертензивный эффект в виде достоверного снижения систолического АД в 2 группах достигался через 30 мин, диастолического АД – через 60 мин от начала терапии, при этом степень снижения АД не превысила 25% от исходного уровня. Выявлено преимущество моксонидина, прежде всего в плане длительности антигипертензивного действия с устойчивым снижением уровня АД на протяжении всего периода наблюдения. Подтверждено благоприятное метаболическое действие моксонидина, в частности достоверное снижение содержания креатинина в крови. В группе моксонидина пациентов с эффективностью выше удовлетворительной наблюдалось достоверно больше на 26,9%, а с переносимостью выше удовлетворительной – на 18,8%.*
Заключение. *Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости моксонидина при НГК в сравнении с каптоприлом. Препарат может успешно применяться для лечения НГК, начиная с догоспитального этапа, в особенности у пациентов с сопутствующей патологией (сахарный диабет, метаболический синдром, хроническая почечная недостаточность).*
Ключевые слова: *артериальная гипертония, гипертонический криз неосложненный, лечение, моксонидин, каптоприл.*

Evaluation of the antihypertensive efficacy and safety of moxonidine in the treatment of uncomplicated hypertensive crisis
S.N.Tereshchenko, N.I.Gaponova, V.R.Abdrakhmanov. From the AVES Investigation participants.
The centers participating in the clinical trial: the study coordinator S.N.Tereshchenko, Moscow; M.V.Arkhipov, Yekaterinburg; E.G.Volkova, Chelyabinsk; A.S.Galyavich, Kazan; E.D.Kosmacheva, Krasnodar; G.V.Matyushin, Krasnoyarsk; I.V.Medvedeva, Tyumen; N.V.Mezentseva, Novosibirsk; S.V.Nedogoda, Volgograd; D.V.Timonin, Izhevsk; T.V.Tyurina, Leningrad Region; S.V.Shlyk, Rostov-on-Don; I.V.Fomin, Nizhni Novgorod; G.I.Furmenko, Voronezh

Summary
Aim. *To evaluate the clinical efficacy and safety of the selective imidazoline I_1-receptor agonist moxonidine versus the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril in patients with uncomplicated hypertensive crisis (UHC).*
Subjects and methods. *Two hundred and twenty-five patients (125 women, 100 men) aged 56,2±14,4 years with UHC were examined. The patients were randomized to a group of once-daily 0.4 mg moxonidine orally (n=113) and a group of once-daily 25 mg captopril (n=112). Dynamic measurements of blood pressure (BP) and heart rate, electrocardiogram recording, and determinations of blood creatinine, potassium, and glucose levels were made along with general clinical examination.*
The efficacy indices in patients were time to the onset of antihypertensive action, degree of BP lowering, and duration of antihypertensive effect. duration. 24-hour BP monitoring was used to evaluate the efficacy of the drugs compared. The time course of changes in the parameters was analyzed for 12 hours.
Results. *Both groups achieved an antihypertensive effect as a significant reduction in systolic and diastolic BP 30 and 60 min after therapy initiation, respectively; at the same time BP decreases did not exceed 25% of the baseline levels.*
Moxonidine was found to be more effective mainly in the duration of its antihypertensive effect with a steady BP decline throughout the follow-up. There was evidence that moxonidine exerted a positive metabolic effect, particularly in significantly reducing blood creatinine levels. In the moxonidine group, the patients with above satisfactory efficacy were 26,9% significantly more and those with above satisfactory tolerance were 18,8% more.
Conclusion. *The findings suggest that moxonidine versus captopril is highly effective and well tolerated in patients with UHC. The drug may be successfully used to treat UHC, starting in the prehospital period, especially in patients with concomitant diseases (diabetes mellitus, metabolic syndrome, chronic renal failure).*
Key words: *essential hypertension, uncomplicated hypertensive crisis, treatment, moxonidine, captopril.*

Сведения об авторах
Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Минздрава РФ, зав. каф. скорой мед. помощи ГБОУВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Гапонова Надежда Ильинична – канд. мед. наук, доц. каф. скорой мед. помощи ГБОУВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Абдрахманов Василь Рауфович – д-р мед. наук, проф. каф. скорой мед. помощи ГБОУВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

В Российской Федерации сохраняется устойчивая тенденция к высоким показателям распространенности артериальной гипертонии (АГ) и ее осложнений, в особенности гипертонических кризов (ГК). Так, за последние годы число вызовов бригад скорой медицинской помощи по поводу ГК увеличилось в среднем по Российской Федерации в полтора раза, составляя 20% всех причин вызовов, а общее количество вызовов за год достигает 20 млн [1–3]. Хотя в структуре таких вызовов преобладают неосложненные гипертонические кризы (НГК), в прогностическом плане частое развитие таких кризов значительно повышает риск развития сердечно-сосуди-

Таблица 1. Клинико-демографические показатели больных в сравниваемых группах при рандомизации

	Моксонидин (n=113)	Каптоприл (n=112)	Достоверность различий, *p*
Возраст, годы	56,0±12,9	56,3±15,9	0,864
Женщины, абс. (%)	64 (56,6)	61 (54,1)	0,788
Мужчины, абс. (%)	49 (43,4)	51 (45,9)	
Курение, абс. (%)	29 (25,6)	24(21,4)	0,426
Масса тела, кг	84,3±14,6	82,6±12,9	0,348
Рост, см	168,5±9,20	168,2±8,96	0,816
Индекс массы тела, кг/м^2	29,7±4,55	29,3±4,74	0,515
Длительность АГ, годы	15,2±1,9	14,3±1,3	0,729
Количество ГК в год	9,27±16,4	10,3±14,6	0,627
Исходное САД, мм рт. ст.	194,5±15,3	194,0±16,1	0,787
Исходное ДАД, мм рт. ст.	110,4±13,5	109,0±11,7	0,413
Исходный уровень ЧСС, уд/мин	83,1±13,1	84,6±12,9	0,375
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	13 (11,5)	12 (10,7)	1,000
Стенокардия I–III ФК, абс. (%)	46 (40,7)	43 (38,4)	0,785
ХСН I–III ФК по NYHA, абс. (%)	72 (63,7)	82(73,2)	0,152
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	11 (9,9)	10 (9,0)	1,000
СД типа 2, абс. (%)	11 (9,7)	15 (13,4)	0,412
ХОБЛ, абс. (%)	11 (9,7)	7 (6,3)	0,462

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

стых осложнений. Как показало многоцентровое ретроспективное исследование ОСАДА (Оптимальное Снижение Артериального Давления при НГК у больных с Артериальной гипертензией) при частых НГК достоверно повышается риск развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), хронической сердечной недостаточности, ишемии и гипертрофии левого желудочка [4].

В связи с этим весьма актуальной остается проблема оказания эффективной и в то же время максимально безопасной неотложной антигипертензивной терапии больным с НГК.

С учетом ведущей роли симпатической гиперактивности в патогенезе АГ и ГК в последние годы интенсивно изучаются возможности внедрения в клиническую практику симпатолитиков нового поколения, таких как высокоселективный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (Физиотенз, Abbott Products).

Моксонидин избирательно взаимодействует с I_1-имидазолиновыми рецепторами, расположенными в стволе головного мозга, что приводит к снижению симпатической активности [5]. Моксонидин обладает высоким сродством к имидазолиновым I_1-рецепторам и в отличие от традиционных антигипертензивных препаратов – симпатолитиков (клонидин, метилдопа) лишь незначительно связывается с центральными α_2-адренорецепторами [6].

Снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) при однократном и продолжительном приеме моксонидина связано с уменьшением прессорного действия симпатической нервной системы на периферические сосуды, снижением общего периферического сопротивления сосудов, в то время как какое-либо существенное влияние на сердечный выброс и легочную гемодинамику не отмечено [7–8].

Экспериментальные и клинические исследования показали высокую антигипертензивную активность и хорошую переносимость препарата как при однократном приеме, так и при длительном лечении [7–11].

Обнадеживающие результаты были получены при купировании НГК в условиях оказания скорой медицинской помощи. При однократном назначении 0,4 мг препарата внутрь у пациентов с НГК в 90,9% случаев удалось добиться снижения АД до оптимальных значений. Ни одного случая снижения АД, которое могло бы быть опасным, т. е. ниже 110 мм рт. ст. и/или 70 мм рт. ст., отмечено не было [12].

Вместе с тем до настоящего времени в нашей стране практически не проводились многоцентровые контролируемые исследования эффективности и безопасности моксонидина в сравнении с другими антигипертензивными препаратами.

Данное исследование являлось независимым и проведено под эгидой ВНОК.

Цель работы – оценить клиническую эффективность и безопасность селективного агониста имидазолиновых I_1-рецепторов моксонидина по сравнению с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) каптоприлом у больных с НГК.

Материал и методы

В исследование были включены 225 пациентов с НГК, которые находились на стационарном лечении в 14 клинических центрах России.

НГК определяли как криз, который протекает с минимальными субъективными и объективными симптомами на фоне имеющегося существенного повышения АД более 180/100 мм рт. ст. (или на 30% от обычных для больного цифр АД), не сопровождающийся острым развитием поражения органов-мишеней и требующий снижения АД в течение нескольких часов.

Средний возраст пациентов составил 56,2±14,4 года, из них было 100 (44,4%) мужчин и 125 (55,6%) женщин.

Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, НГК, в анамнезе стойкая АГ, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Основные критерии невключения в исследование: осложненный ГК (острый период инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия, острая левожелудочковая недостаточность, ОНМК/транзиторная ишемическая атака, острая гипертоническая энцефалопатия, острая почечная недостаточность, расслаивающая аневризма аорты, эклампсия, феохромоцитома, послеоперационное кровотечение).

Больные были случайным образом рандомизированы на две группы. Как видно из табл. 1, группы сравнения были сопоставимы по возрасту, полу, исходному уровню САД и ДАД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), факторам риска (курение, сахарный диабет – СД типа 2, избыточная масса тела), длительности и степени АГ, а также по выраженности сердечно-сосудистого риска.

Для снижения АД пациентам основной группы (n=113) был назначен селективный агонист имидазолиновых I_1-рецепторов моксонидин (Физиотенз, Abbott Products) внутрь в дозе 0,4 мг однократно. Пациентам в группе сравнения (n=112) был назначен ИАПФ каптоприл внутрь в дозе 25 мг однократно.

В качестве критериев эффективности у пациентов учитывали:

- время наступления антигипертензивного эффекта;
- степень снижения АД;
- продолжительность антигипертинзивного действия.

Перед включением в исследование собирался полный анамнез заболевания, жалобы и симптомы, учитывались факторы риска, демографические показатели (пол, возраст, рост). Физикальный осмотр пациента включал в себя определение индекса массы тела, динамическое измерение АД, ЧСС, регистрацию электрокардиограммы по общепринятой методике в 12 стандартных отведениях, определение уровней креатинина, калия и глюкозы в крови. Для оценки эффективности исследуемых лекарственных средств использовали суточное мониторирование АД (СМАД) и ЧСС. После назначения исследуемых препаратов АД измеряли с интервалом 15 мин в течение 6 ч, а последующие 6 ч – с интервалом 30 мин. Анализировали динамику САД и ДАД, ЧСС в течение 12 ч.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS 17.0. Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (±SD) и стандартной ошибки среднего значения (m) при нормальном распределении, а также в виде медианы (Md) и значений верхнего (75%) и нижнего (25%) квартилей при распределении, отличном от нормального. Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова–Смирнова от теоретически нормального распределения был более 0,05. Аналитическая статистика выполнялась с использованием дисперсионного анализа, t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Качественные переменные сравнивались с помощью теста χ^2 и знакового критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$ (для двустороннего теста).

Биостатистик: доктор медицинских наук А.Г.Кочетов.

Результаты

Как было отмечено выше, больные, распределенные в группы сравнения, по основным исходным клинико-демографическим показателям достоверно не отличались друг от друга (см. табл. 1).

Среди причин, спровоцировавших развитие ГК у 225 больных, наиболее частыми в проведенном исследовании по убыванию частоты были:

- психоэмоциональное напряжение – 92 (40,9%) больных;
- неэффективная антигипертензивная терапия – 42 (18,7%);
- нерегулярный прием антигипертензивных препаратов – 24 (10,7%);
- самостоятельная отмена антигипертензивных препаратов – 23 (10,2%);
- физическая нагрузка – 16 (7,1%);
- метеозависимость – 10 (4,4%);
- отсутствие антигипертензивной терапии – 4 (1,8%).

Течение НГК сопровождалось следующими клиническими симптомами, одинаковыми в сравниваемых группах:

- головная боль – 209 (92,9%) пациентов;
- одышка – 90 (40,0%);
- боль в груди – 84 (37,3%);
- психомоторное возбуждение – 25 (11,1%);
- неврологический дефицит – 19 (8,4%);
- носовые кровотечения – 16 (7,1%);
- головокружение – 9 (4,0%).

Таблица 2. Динамика САД у пациентов с НГК на фоне терапии моксонидином и каптоприлом (M±SD)

Время	Моксонидин (n=113)		Каптоприл (n=112)	
	САД, мм рт. ст.	Δ, %	САД, мм рт. ст.	Δ, %
Исходно	194,5±15,3		194,0±16,1	
Через 30 мин	179,6±15,9*	7,6	179,2±18,2*	7,6
Через 60 мин	166,2±17,9*	14,5	165,4±18,6*	14,7
Через 2 ч	155,7±19,1*	19,9	151,2±23,0*	22,0
Через 6 ч	157,1±16,8*	19,2	150,9±14,7*	22,2
Через 12 ч	147,4±16,2*	24,2	155,4±16,6*	19,8

*Здесь и в табл. 3, 4, 7, 8: $p<0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Таблица 3. Динамика ДАД у пациентов с НГК на фоне терапии моксонидином и каптоприлом (M±SD)

Время	Моксонидин (n=113)		Каптоприл (n=112)	
	ДАД, мм рт. ст.	Δ, %	ДАД, мм рт. ст.	Δ, %
Исходно	110,4±13,5		109,0±11,7	
Через 30 мин	102,2±15,5	7,4	101,5±13,1	6,8
Через 60 мин	94,5±13,2*	14,4	95,2±13,2*	12,6
Через 2 ч	90,7±12,9*	17,8	90,8±13,5*	16,6
Через 6 ч	89,1±10,9*	19,2	101,1±98,6*	7,2
Через 12 ч	87,9±10,8*	20,3	90,2±10,8*	17,2

Рис. 1. Динамика средних значений САД и ДАД на фоне терапии пациентов с НГК моксонидином и каптоприлом.

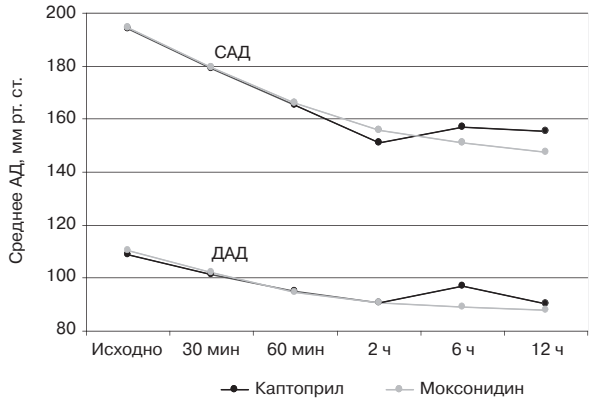


Рис. 2. Динамика ЧСС на фоне терапии пациентов с НГК моксонидином и каптоприлом.

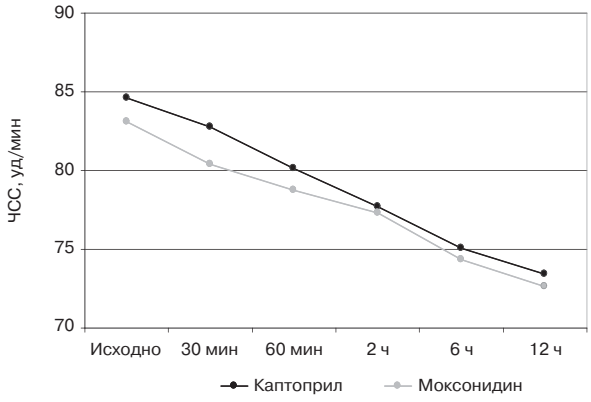


Таблица 4. Динамика ЧСС у пациентов с НГК на фоне терапии моксонидином и каптоприлом (M±SD)

Время	Моксонидин		Каптоприл	
	ЧСС, уд/мин	Δ, %	ЧСС, уд/мин	Δ, %
Исходно	83,1±13,1		84,6±12,9	
Через 30 мин	80,4±11,1	3,2	82,8±12,3	2,1
Через 60 мин	78,7±10,5*	5,2	80,1±12,3*	5,3
Через 2 ч	77,3±9,9*	6,9	77,7±10,8*	8,1
Через 6 ч	74,3±8,7*	10,5	75,0±10,2*	11,3
Через 12 ч	72,6±8,4*	12,6	73,4±9,4*	13,2

Таблица 5. Динамика клинических симптомов у пациентов с НГК на фоне терапии моксонидином и каптоприлом

Симптом	Моксонидин		Каптоприл	
	Выраженность, баллы	Δ, %	Выраженность, баллы	Δ, %
Головная боль				
Исходно	2,18±0,09		2,45±0,07	
30 мин	1,80±0,08	17	2,13±0,07	13
60 мин	1,13±0,08	48	1,45±0,08	40
2 ч	0,71±0,07	67	1,05±0,09	57
6 ч	0,32±0,05	85	0,76±0,08	68
12 ч	0,09±0,03	95	0,60±0,08	75
Боль в груди				
Исходно	0,60±0,09		0,60±0,08	
30 мин	0,48±0,07	20	0,44±0,07	26
60 мин	0,25±0,05	58	0,25±0,05	58
2 ч	0,12±0,03	80	0,16±0,05	73
6 ч	0,04±0,02	93	0,13±0,04	78
12 ч	0,01±0,01	98	0,08±0,03	86
Психомоторное возбуждение				
Исходно	0,19±0,05		0,29±0,08	
30 мин	0,14±0,04	26	0,15±0,05	48
60 мин	0,05±0,02	73	0,10±0,03	65
2 ч	0,04±0,02	78	0,07±0,03	75
6 ч	0,01±0,01	94	0,03±0,02	89
12 ч	0,01±0,01	94	0,03±0,02	89

Примечание: 0 баллов – отсутствие выраженности симптома; 1 балл – умеренная выраженность; 2 балла – средняя; 3 балла – высокая.

В 2 группах пациентов с НГК в результате лечения было достигнуто сопоставимое снижение как САД, так и ДАД (табл. 2, 3, рис. 1). При этом достоверное снижение уровня САД в 2 группах было достигнуто уже через 30 мин от начала лечения, в то время как аналогичная динамика для ДАД достигнута через 60 мин.

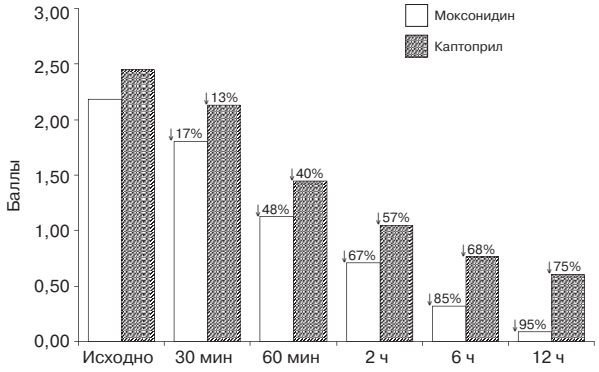
Сравнительный анализ степени снижения показателей САД подтвердил нарастающую положительную динамику в 2 группах от начала лечения до 6 ч наблюдения. Аналогичная динамика для ДАД прослеживалась только на протяжении 2 ч наблюдения, а дальнейшее снижение уровня ДАД через 6 и 12 ч наблюдалось только в группе моксонидина. При длительном наблюдении действия сравниваемых препаратов выявлены следующие различия. Так, если для САД динамика показателей практически одинакова как на первоначальном этапе наблюдения, так и через 2, 6 и 12 ч, то для ДАД через 6 и 12 ч отмечено дальнейшее продолжение антигипертензивного действия моксонидина.

В сравниваемых группах отмечено умеренное снижение исходно повышенной ЧСС с 83,1±13,1 до 78,7±10,5 уд/мин через 60 мин от начала лечения у пациентов в группе моксонидина и с 84,6±12,9 уд/мин до 80,1±12,3 уд/мин в группе каптоприла (табл. 4, рис. 2).

На фоне положительного влияния препаратов на гемодинамику отмечено улучшение клинического состояния пациентов, а именно: снижение интенсивности головной боли, боли в груди, психомоторного возбуждения и других симптомов (одышка, неврологический дефицит, носовые кровотечения и т.д.). Сравнительный анализ выявил более значительную положительную динамику в группе моксонидина. Так, если через 60 мин от начала лечения в группе каптоприла интенсивность головной боли уменьшилась на 40%, то в группе моксонидина – на 48%, через 2 ч сравнительная динамика составила 57 и 67% соответственно, через 6 ч – 68 и 85%, а через 12 ч – 75 и 95% (рис. 3).

Более значимая динамика в группе моксонидина отмечена также в снижении интенсивности боли в груди: так, если через 60 мин степень снижения в 2 группах была одинаковой (58%), то через 2 ч соответствующая динамика составила 73% для каптоприла и 80% для моксонидина,

Рис. 3. Динамика снижения интенсивности головной боли на фоне терапии пациентов с НГК моксонидином и каптоприлом.



Примечание. В процентах отражена степень снижения интенсивности головной боли.

через 6 ч – 78 и 93%, через 12 ч – 86 и 98% соответственно. В группе моксонидина наблюдалось и более значимое устранение психомоторного возбуждения, при этом степень снижения через 60 мин от начала лечения составила 73%, в то время как в группе каптоприла – 65%, через 6 и 12 ч – соответствующие значения достигли 94 и 89% (табл. 5).

При анализе полученных результатов СМАД выявлена одинаковая динамика снижения показателей АД в сравниваемых группах в первые 30 мин наблюдения. Вместе с тем достоверно более значительное снижение зафиксировано в группе моксонидина – с 285 мин по 12 ч для САД и с 6 ч по 12 ч для ДАД. Динамические показатели мониторирования АД на фоне терапии представлены в табл. 6.

При электрокардиографическом контроле в группах сравнения выявлена достоверная динамика урежения ЧСС, при этом коэффициенты корреляции показали, что чем выше исходное значение ЧСС, тем более выражена ее динамика через 24 ч. Динамика интервала *QT* в 2 группах оказалась незначительной и недостоверной (табл. 7).

Таблица 6. Показатели САД и ДАД (мм рт. ст.) у пациентов с НГК на фоне терапии моксонидином и каптоприлом по результатам СМАД (M±SD)

Время измерения	Параметр	Моксонидин	Каптоприл	*p*
Исходно	САД	190,4±20,0	191,3±16,5	0,780
	ДАД	107,2±13,7	106,6±11,5	0,771
15 мин	САД	188,4±19,2	186,3±17,2	0,486
	ДАД	104,1±13,7	103,9±12,9	0,935
30 мин	САД	179,6±17,2	177,3±20,5	0,460
	ДАД	99,7±14,4	100,2±14,3	0,854
45 мин	САД	176,1±17,8	169,6±18,0	**0,030**
	ДАД	98,1±13,7	97,7±12,8	0,864
60 мин	САД	170,2±18,5	161,8±20,3	0,219
	ДАД	94,1±13,6	93,6±15,7	0,829
90 мин	САД	161,6±20,5	151,0±21,4	**0,002**
	ДАД	91,6±13,6	89,7±14,5	0,407
120 мин	САД	157,0±21,9	146,3±20,7	**0,003**
	ДАД	90,4±14,8	89,0±14,6	0,541
285 мин	САД	147,9±17,5	154,8±18,8	**0,022**
	ДАД	87,9±10,4	90,2±12,9	0,234
6 ч	САД	148,8±14,8	157,8±19,0	**0,002**
	ДАД	88,6±10,6	92,0±11,8	0,063
12 ч	САД	142,7±15,2	154,1±16,2	**0,000**
	ДАД	85,4±11,7	88,4±11,1	0,116

Таблица 7. Динамика ЭКГ по данным средних значений ЧСС и интервала QT за 24 ч у пациентов с НГК на фоне терапии моксонидином и каптоприлом (M±SD)

Время	Параметр	Моксонидин	Каптоприл
Исходно	ЧСС, уд/мин	80,8±12,3	81,3±16,4
	QT, с	0,38±0,040	0,37±0,043
Через 24 ч	ЧСС, уд/мин	72,8±8,00*	75,1±9,68*
	QT, с	0,39±0,029	0,38±0,037

Таблица 8. Динамика креатинина, глюкозы и калия у пациентов с НГК на фоне терапии моксонидином и каптоприлом (M±SD)

Показатель	Моксонидин		Каптоприл	
	M±SD	Δ, %	M±SD	Δ, %
Креатинин исходно, мкмоль/л	114,0±16,4		95,6±22,3	
Креатинин 24 ч, мкмоль/л	87,0±16,6*	23,6	93,8±23,2	1,8
Глюкоза исходно, ммоль/л	5,11±1,21		5,20±0,93	
Глюкоза 24 ч, ммоль/л	5,18±0,78	1,33	5,29±0,75	1,70
Калий исходно, ммоль/л	4,40±0,47		4,34±0,40	
Калий 24 ч, ммоль/л	4,34±0,48	1,36	4,27±0,38	1,61

Таблица 9. Эффективность терапии моксонидином и каптоприлом у пациентов с НГК

Эффективность	Моксонидин (n=113)	Каптоприл (n=112)
Отличная	26 (23,0%)	17 (15,2%)
Хорошая	71 (62,8%)	49 (43,8%)
Удовлетворительная	13 (11,5%)	37 (33,0%)
Плохая	2 (1,8%)	9 (8,0%)

При анализе динамики лабораторных показателей выявлено достоверное снижение концентрации креатинина в крови у пациентов с ГК на фоне терапии моксонидином – в среднем по группе на 23,6%, а концентрации глюкозы и калия не претерпели достоверных изменений (табл. 8).

Выявлена достоверно разная эффективность сравниваемых препаратов: в группе моксонидина количество пациентов с отличной эффективностью недостоверно больше на 7,8%, с хорошей эффективностью достоверно больше на 19%, чем в группе каптоприла. Пациентов с удовлетворительной эффективностью оказалось достоверно больше на 21,5% в группе каптоприла, в этой же группе достоверно больше на 6,2% пациентов с плохой эффективностью (табл. 9.)

Таким образом, пациентов с эффективностью выше удовлетворительной наблюдалось достоверно больше на 26,9% в группе моксонидина.

В группе моксонидина количество пациентов с отличной переносимостью оказалось недостоверно больше на 5,1%, с хорошей переносимостью достоверно больше на 13,6%. Пациентов с удовлетворительной переносимостью достоверно больше на 17% наблюдалось в группе каптоприла, в этой же группе недостоверно больше на 2,7% пациентов с плохой переносимостью.

Таким образом, пациентов с переносимостью выше удовлетворительной оказалось достоверно больше на 18,8% в группе моксонидина.

Нежелательных побочных явлений в проведенном исследовании у пациентов в группе моксонидина не отмечено.

В то же время у одного пациента в группе каптоприла появился кашель после приема препарата через 75 мин. Через 260 мин кашель прекратился самостоятельно.

Обсуждение

Эффективное и безопасное купирование ГК относится к числу важнейших задач неотложной кардиологии. В практическом плане наибольшее значение имеет выбор лечебных мероприятий – препарата, пути введения, предполагаемая скорость и уровень снижения АД, при этом решающее значение придается правильной интерпретации жалоб и симптомов, а не абсолютный уровень АД [13].

Согласно Федеральной программе «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации» для лечения НГК предпочтительным является пероральный способ назначения антигипертензивных препаратов, позволяющий добиваться постепенного снижения АД с исключением избыточного снижения. В связи с этим большой практический и научный интерес представляет изучение селективного агониста I_1-имидазолиновых рецепторов моксонидина (Физиотенз, Abbott Products).

Проведенное нами исследование по эффективности и безопасности при лечении больных с НГК моксонидином в сравнении с ИАПФ каптоприлом подтвердило достоверное снижение АД в 2 группах, а также улучшение клинического состояния и лабораторных показателей.

При детальном анализе динамики уровня АД выявлено одинаковое начало наступления антигипертензивного эффекта, достигающего достоверных значений уже к 30 мин от приема препаратов. Следует отметить одинаковую степень антигипертензивного эффекта сравниваемых препаратов. При этом назначение выбранных нами доз – 0,4 мг моксонидина и 25 мг каптоприла – не сопровождалось избыточным снижением уровня АД, превышающего 25% от исходных значений. Именно такой подход безопасного снижения АД соответствует современным клиническим рекомендациям [14].

Нами выявлено преимущество моксонидина в плане длительности антигипертензивного действия, когда устойчивая тенденция дальнейшего снижения уровня АД сохранялась на протяжении всего периода наблюдения (24 ч) при однократном приеме препарата. Такой длительный контроль АД весьма привлекателен для практики оказания скорой медицинской помощи пациентам с НГК, что во многих случаях исключает необходимость повторных вызовов бригад скорой и неотложной медицинской помощи и госпитализации пациентов в стационар.

Вероятно, такой длительный антигипертензивный эффект объясняется фармакокинетическими особенностями моксонидина, а именно: препарат неодинаково распределяется в тканях головного мозга с максимальной концентрацией в области ростральных вентролатеральных ядер (область RVLM) продолговатого мозга [15]. Тем самым приводит к устойчивому уменьшению симпатической активности, которая является важнейшим провоцирующим фактором в развитии ГК.

В группах сравнения выявлено одинаковое влияние препаратов по урежению исходно повышенной ЧСС, что, несомненно, является благоприятным фактором, улучшающим деятельность сердца. При этом на фоне приема выбранных нами доз препаратов не наблюдается избыточное брадикардизирующее действие и удлинение интервала *QT*.

Подтверждается благоприятное метаболическое и органопротективное действие моксонидина, в частности, отмечается достоверное снижение содержания креатинина в крови [16–18]. Вероятно, такая положительная динамика является результатом благоприятного ренопротективного действия моксонидина путем непосредственного воздействия препарата на рецепторы к имидазолину, расположенные в почечной ткани [16, 19, 20].

Прием сравниваемых препаратов сопровождается снижением уровня калия в крови, хотя указанная динамика не достигала достоверных значений, тем не менее этот факт подчеркивает необходимость динамического контроля электролитного баланса при купировании ГК. Возможно, отмеченная тенденция для моксонидина обусловлена активным влиянием препарата на почечную экскрецию электролитов и воды [21].

Следует отметить высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость моксонидина. Выраженных побочных эффектов на фоне терапии у пациентов с НГК в настоящем исследовании не выявлено.

Выводы

1. Антигипертензивный эффект моксонидина у больных с НГК при однократном применении отмечается через 30 мин от начала лечения.

2. Моксонидин снижает АД постепенно, и степень снижения АД не превышает 25% от исходного уровня.

3. Продолжительность антигипертензивного эффекта моксонидина сохраняется в течение 12 ч от момента приема препарата, и дополнительного применения других антигипертензивных препаратов не потребовалось ни одному пациенту.

4. Моксонидин может рассматриваться в качестве препарата выбора для лечения НГК, начиная с догоспитального этапа, в особенности у пациентов с дополнительными факторами риска (курение, избыточная масса тела) и/или сопутствующей патологией (СД типа 2, метаболический синдром, хроническая почечная недостаточность и т.п.).

Литература

1. Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. Кардиология. 2011; 2: 45–51.

2. Здравоохранение в России 2005. Статистический сборник. М.: Росстат, 2006; 312.

3. Слепушенко И.А. Совершенствование организации скорой медицинской помощи в Российской Федерации. Скорая помощь. 2007; 3: 3–6.

4. Колос И.И., Чазова И.Е., Терещенко С.Н., Наконечников С.Н. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с частыми гипертоническими кризами. Тер. архив. 2009; 9: 9–12.

5. Ernsberger PR, Westbrooks KL, Christen MO et al. A second generation of centrally acting antihypertensive agents act on putative I1-imidazoline receptors. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20 (Suppl. 4): S1–S10.

6. Schwarz W, Kandziora J. Long-term experiences with moxonidine, a new antihypertensive agent. Fortschr Med 1990; 32: S616–S620.

7. Mitrovic V, Patyna W, Hüting J, Schlepper M. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 967–72.

8. Prichard BNC. Clinical pharmacology of moxonidine. In: van Zwieten PA et al, editors. The I1 Imidazoline Receptor Agonist Moxonidine. 2nd Edition. London: Roy Soc Med 1996: 31–47.

9. Trieb G et al. Long-term evaluation of the antihypertensive efficacy and tolerability of the orally acting imidazoline I1 receptor agonist moxonidine in patients with mild-to-moderate essential hypertension. Eur J Clin Res 1995; 7: 227–40.

10. Haxhiu MA, Dreshaj I, Erokwu B et al. Vasodepression elected in hypertensive rats by the selective I-imidazoline agonist moxonidine administered into the rostral ventrolateral medulla. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20 (Suppl. 4): S11–S15.

11. Haxhiu MA, Dreshaj I, SchKfer SG et al. The I1-imidazoline agonist moxonidine is a selective central antihypertensive: lack of depressant action on central respiratory drive. Cardiovasc Drugs Ther 1993; 7 (Suppl. 2): 155 (Abstr 155).

12. Руксин В.В., Гришин О.В. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления. Арт. гипертензия. 2010; 3: 292–8.

13. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы: диагностика и лечение. В кн.: Чазов Е.И., Чазова И.Е. (ред.). Руководство по артериальной гипертонии. М.: Media Medica, 2005; 677–89.

14. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации: Всерос. национальное общество кардиологов. М.: Меди Эксмо. 2009; 5–34.

15. Theodor R, Weimann H-J, Weber W et al. Absolute bio-availability of moxonidine. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1991; 16 (2): 153–9.

16. Vonend O, Marsalec P, Russ H et al. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. J Hypertens 2003; 21: 1709–17.

17. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Машукова Ю.М. и др. Этиологические и патогенетические факторы в развитии гипертонических кризов у больных с первичной артериальной гипертонией. Рос. кард. журн. 2008; 4: 5–15.

18. Зелвеян П.А., Бунятян М.С., Ощепкова Е.В. и др. Показатели статистической и динамической прессорной нагрузки (по данным суточного мониторирования АД) и функциональное состояние почек у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 2011; 4: 31–7.

19. Ritz E, Amann K, Fliser D. The sympathetic nervous system and the kidney: its importance in renal diseases. Blood Press 1998; 7 (Suppl. 3): 14–9.

20. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J et al. The effect of moxonidine on albumin excretion in normotensive, microalbuminuric type 1 diabetic patients. 36th Ann Meeting of the EASD (2000), Ierusalem, Israel, 17–21 September.

21. Kraft K, Vetter H. Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 24 (Suppl.): S29–S33.

Лечение артериальной гипертензии: есть ли место для β-адреноблокаторов?

Л.О.Минушкина
ФГБУ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ

Резюме
Статья посвящена возможностям использования в терапии артериальной гипертензии (АГ) β-адреноблокаторов. Более подробно рассмотрены особенности небиволола, высокоселективного β-адреноблокатора III поколения, оказывающего влияние на функцию эндотелия и стимулирующего синтез NO. Описан возможный механизм ангиопротективного действия препарата. Приведены доказательства антигипертензивной эффективности. Рассмотрены вопросы влияния небиволола на состояние органов-мишеней при АГ, метаболические эффекты небиволола, возможности назначения препарата у больных с сопутствующими заболеваниями.
Ключевые слова: *артериальная гипертензия, небиволол.*

Hypertension treatment: Is there a place for β-adrenoblockers?
L.O.Minushkina

Summary
The paper considers whether β-adrenoblockers may be used in the therapy of hypertension. It views in more detail the specific features of nebivolol, a third-generation highly selective β-adrenoblocker that has properties of acting on endothelial function and stimulating NO synthesis. The possible mechanism for the angioprotective activity of the drug is described. There is evidence for its antihypertensive efficacy. The effect of nebivolol on target organs in hypertension, its metabolic effects, and the possibilities of using the drug in patients with comorbidities are considered.
Key words: *hypertension, nebivolol.*

Сведения об авторе
Минушкина Лариса Олеговна – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии и общей терапии ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ.
E-mail: minushkina@mail.ru

Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), как было показано в нескольких проспективных исследованиях, является предиктором появления артериальной гипертензии (АГ). Это связано с тем, что активация симпатической нервной системы – один из ведущих патогенетических механизмов повышения артериального давления (АД). При этом увеличение ЧСС часто сопутствует и наличию метаболических нарушений, таких как сахарный диабет (СД), метаболический синдром, нарушения углеводного обмена, и является отражением постоянной симпатической стимуляции, характерной для этих состояний. Тахикардия может быть не только маркером, но и предиктором появления СД и метаболического синдрома. Эта взаимосвязь опосредуется эффектами активации всех 3 подтипов β-адренорецепторов, а также стимуляцией α-адренорецепторов, вызывающей артериолоспазм и инсулинорезистентность.

Тахикардия и симпатическая активация также ассоциированы с формированием поражения органов-мишеней и высоким риском неблагоприятных исходов у больных гипертонической болезнью (ГБ). Показано, что увеличение ЧСС способствует формированию эндотелиальной дисфункции за счет более выраженной механической нагрузки на эндотелий [1].

Однако отношение к терапии β-адреноблокаторами (БАБ) в настоящее время остается противоречивым. В наиболее крупном метаанализе, включающем 147 исследований, оказалось, что БАБ хуже предотвращают риск острого нарушения мозгового кровообращения, чем препараты других групп. Есть данные о том, что при достижении низкой ЧСС риск неблагоприятных исходов может даже расти [2]. Эти эффекты БАБ связывают с их неблагоприятными метаболическими свойствами, способностью вызывать повышение уровня липидов и гликемии крови. Кроме того, как было показано в субисследовании CAFE в рамках ASCOT, терапия, основанная на приеме БАБ атенолола, существенно уступала режиму терапии, основанному на приеме антагониста кальция амлодипина, в способности снижать центральное АД в аорте. Именно центральное АД в аорте при многофакторном анализе было независимо связано с риском неблагоприятных исходов [3]. Этот эффект распространяют на всю группу БАБ. Группа же БАБ неоднородна. Препараты с более выраженной селективностью в отношении β_1-адренорецепторов, имеющие свойства периферических вазодилататоров (бисопролол, карведилол, небиволол), в меньшей степени влияют на углеводный и липидный обмен и имеют в том числе и ангиопротективные свойства.

Для большинства больных АГ необходимо назначение комбинированной терапии. Одним из компонентов такой терапии могут стать БАБ. Так, в большом когортном исследовании в американской популяции при наблюдении более чем за 15 тыс. больных, которым в качестве второго компонента антигипертензивной терапии к тиазидным диуретикам добавлялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или БАБ, было показано, что доля больных с хорошим контролем за АД при лечении БАБ оказалась не меньше, чем при лечении ИАПФ. При длительном наблюдении не оказалось и достоверных различий в частоте развития неблагоприятных исходов – острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек [4].

БАБ могут рассматриваться как препараты для лечения резистентной гипертонии, когда для достижения контроля за АД бывает недостаточно комбинировать препараты 3–4 основных групп. Преимущественно должны применяться препараты, обладающие высокой селективностью, продолжительностью эффекта и при этом имеющие свойства вазодилататоров.

Одним из таких наиболее современных БАБ является небиволол.

Особенности механизма действия небиволола

Небиволол (Небилет®, «Берлин-Хеми/А.Менарини») – это высокоселективный блокатор β_1-адренорецепторов III поколения. Особенностью данного препарата является его способность вызывать периферическую вазодилатацию. Однако если у других препаратов из этой группы способность вызывать периферическую вазодилатацию достигается за счет внутренней симпатомиметической активности и влияния на периферические α-адренорецепторы, то у небиволола механизм достижения этого эффекта другой. Этот препарат способен воздействовать на синтез оксида азота (NO) эндотелием. Влияние небиволола на функцию эндотелия доказано в экспериментальных и клинических исследованиях. Маркером эндотелиальной дисфункции и ингибитором NO-синтетазы является асимметричный диметиларгинин (ADMA), уровень которого повышается при нарушении функции эндотелия. При сравнении влияния разных БАБ на уровень

этого маркера оказалось, что только при терапии небивололом у больных с ГБ и СД типа 2 уровень ADMA существенно не изменялся. При терапии другими препаратами этой группы он повышался, что свидетельствует о протективном влиянии небиволола на состояние эндотелия [5].

В 12-недельном исследовании сравнили влияние двух БАБ (карведилола и небиволола) на состояние эндотелия у больных АГ. Карведилол назначался в дозе 12,5 мг/сут, небиволол – 5 мг/сут. Кроме эндотелийзависимой вазодилатации, изучалась динамика продуктов перекисного окисления и метаболитов NO в плазме крови и эритроцитах. И на фоне лечения карведилолом, и на фоне лечения небиволололом отмечено улучшение вазодилатации при ишемии на 7,3 и 8,1% соответственно. При этом карведилол достоверно снижал уровень продуктов перекисного окисления, а небиволол достоверно не влиял на их уровень. Концентрация метаболитов NO в крови достоверно возрастала только при лечении небиволололом. Таким образом, механизмы вазодилатации при лечении этими препаратами отличались [6]. Модуляция синтеза NO при лечении небиволололом может быть связана с активацией β_3-адренорецепторов и не связана с блокадой β-адренорецепторов 1-го типа [7]. Адренорецепторы 3-го типа изучены существенно меньше, чем рецепторы 1 и 2-го типа, опосредующие основные эффекты активации симпатической нервной системы. Экспрессируются рецепторы 3-го типа в основном в жировой ткани, коронарных сосудах и ткани предсердий, однако их роль в развитии сердечно-сосудистой патологии окончательно не ясна. Вероятно, их стимуляция вызывает высвобождение NO эндотелием. В ткани предсердий этот подтип рецепторов участвует в регуляции работы ионных каналов. К функциям этих рецепторов в жировой ткани относят регуляцию липолиза и углеводного обмена.

Особенности фармакокинетики небиволола

К преимуществам небиволола относится и его благоприятный фармакокинетический профиль. Препарат обладает хорошей биодоступностью и быстро всасывается при приеме внутрь. При этом достаточно длительный период полувыведения (12–19 ч) обеспечивает возможность однократного приема в сутки и достаточную продолжительность антигипертензивного эффекта. Для лечения АГ используются дозы от 5 до 40 мг/сут. Отмена небиволола не приводит к резкому повышению АД и не вызывает симптомов рикошетной гипертензии [8]. При анализе эффективности разных режимов приема небиволола у больных с ГБ с помощью суточного мониторирования АД оказалось, что предпочтительным может быть назначение препарата в вечерние часы. Сравнение эффективности утреннего и вечернего приема препарата показало, что среднесуточные, среднедневные и средненочные значения АД существенно не отличаются. При назначении в вечернее время препарат лучше предотвращает утреннее повышение АД [9].

Небиволол, как и другие БАБ, метаболизируется с помощью цитохрома 2D6. Однако прием препарата совместно с индукторами или ингибиторами этого цитохрома существенно не влияет на концентрацию небиволола в плазме крови. Для этого препарата не отмечено значимых межлекарственных взаимодействий [10].

Антигипертензивная эффективность

Эффективность небиволола в лечении АГ достаточно хорошо изучена. Так, в плацебо-контролируемом исследовании оценили антигипертензивную эффективность небиволола у больных АГ 2-й степени тяжести. В исследование включались больные, не получавшие антигипертензивной терапии и имевшие АД 160–180/90–110 мм рт. ст. Всего 290 больных получали небиволол, 142 – плацебо. Доза небиволола титровалась от 5 до 20 мг/сут. Закончили исследование полностью 79,8% больных из

группы плацебо и 90% больных из группы небиволола. Снижение АД в группе небиволола оказалось существенно более выраженным, чем в группе плацебо: для систолического – САД (-18,2 мм рт. ст. и -12,3 мм рт. ст. соответственно; p<0,001) и диастолического – ДАД (-12,3 мм рт. ст. и -5,7 мм рт. ст.; p<0,001). Частота побочных эффектов и доля больных, завершивших участие в исследовании преждевременно из-за наличия побочных эффектов, была одинаковой в обеих группах [11]. В другом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что небиволол у больных с АГ 1–2-й степени, назначавшийся в дозе 5–40 мг/сут, создает дополнительное снижение ДАД на 11,1 мм рт. ст., САД – на 12,4 мм рт. ст. и способствует уменьшению ЧСС на 9,2 уд/мин [12].

Были рандомизированы 811 больных АГ 2-й степени тяжести для приема плацебо или небиволола в дозах 5, 10 и 20 мг/сут. Терапия продолжалась 12 нед. В конце лечения во всех группах, получавших лечение небивололом, снижение ДАД было достоверным по сравнению с группой плацебо и составило при приеме 5 мг – -7,8 мм рт. ст., 10 мг – -8,5 мм рт. ст. и 20 мг – -9,1 мм рт. ст. В группе плацебо ДАД снизилось на 4,6 мм рт. ст. Достоверное снижение САД было выявлено только у больных, получавших 20 мг небиволола в сутки (-6,7 мм рт. ст.) [13].

Эффективность небиволола в разных возрастных группах оценили в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. В исследовании участвовали больные АГ 1 и 2-й степени тяжести. 205 больных получали плацебо и 1380 больных – небиволол в наиболее часто используемых дозировках – 5, 10 и 20 мг/сут. Анализ эффективности проводился в 4 возрастных группах: 22–46 лет, 47–53, 54–62, 63–84 года. В 4-й группе уровень САД был достоверно выше, чем в других возрастных группах. Все три использовавшиеся в исследовании дозировки небиволола вызывали достоверное снижение ДАД во всех 4 группах. САД достоверно снижалось при применении 5, 10 и 20 мг/сут в 1, 2 и 3-й возрастных группах. У больных 4-й группы достоверное снижение САД отмечалось только при применении 20 мг небиволола. Переносимость препарата во всех возрастных группах была одинаковой [14].

Влияние терапии небивололом на состояние органов-мишеней

В настоящее время большое внимание уделяется органопротективным свойствам антигипертензивных препаратов. Для небиволола особенно интересными представляются его ангио- и кардиопротективные эффекты.

Показано, что небиволол может способствовать уменьшению гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В рандомизированном исследовании на группе из 106 больных АГ изучили влияние небиволола и рамиприла на ГЛЖ. Больные рандомизировались для приема рамиприла в дозе 2,5 мг/сут или небиволола в дозе 5 мг/сут. При недостаточной эффективности через 4–6 нед к терапии добавлялся тиазидный диуретик. Динамику ГЛЖ оценивали через 39 нед терапии. Антигипертензивная эффективность препаратов оказалась одинаковой, но в группе небиволола отмечено достоверно более значимое уменьшение ГЛЖ [15]. В другом исследовании на группе из 60 больных ГБ сравнили эффективность терапии метопрололом и небивололом в течение 6 мес. При сопоставимой антигипертензивной эффективности только небиволол способствовал улучшению диастолической функции миокарда, оцениваемой по данным тканевой допплерографии [16].

В небольшом исследовании на 13 больных АГ изучили влияние небиволола в дозе 5 мг/сут на центральное АД в аорте, скорость распространения пульсовой волны (СПВ), индекс аугментации. Эффекты препарата оценивались через 15 дней терапии. Отмечено достоверное снижение САД (131,5–111,6 мм рт. ст.) и ДАД (96,3–81,7 мм рт. ст.) давления в аорте, среднего АД – АДср (111,3–94,0 мм рт. ст.), пульсового давления – ПАД (35,2–29,7 мм рт. ст.), индекса аугментации (29–21,6) и СПВ (8,6–7,2 мм рт. ст.) [17]. В другом исследовании сравнили влияние небиволола и атенолола на СПВ и индекс аугментации. При одинаковых антигипертензивном эффекте и влиянии на СПВ, только при лечении небивололом отмечалось снижение индекса аугментации. Это связывают с воздействием небиволола через систему модуляции высвобождения NO на тонус мышечных артерий и артериол среднего и мелкого калибра [18].

У больных ГБ сравнили влияние двух селективных БАБ небиволола и метопролола сукцината на уровень АД, ЧСС, центральное САД, ДАД и ПАД в аорте, индекс аугментации, СПВ и толщину стенок миокарда. Небиволол назначался в дозе 5 мг/сут, метопролола сукцинат – в дозе 50–100 мг/сут. Оказалось, что периферическое АД и ЧСС уменьшались одинаково в 2 группах. Не было достоверных различий по индексу аугментации и СПВ. Обращает на себя внимание то, что снижение центрального АД и уменьшение толщины стенок миокарда отмечалось только в группе небиволола. При этом уменьшение толщины стенок миокарда достоверно коррелировало со снижением САД и ПАД в аорте. По-видимому, эти эффекты опосредованы свойствами небиволола вызывать периферическую вазодилатацию [19].

Метаболические эффекты небиволола

Возможное неблагоприятное влияние БАБ на липидный и углеводный обмен – один из существенных аргументов, ограничивающих возможности их использования. При этом небиволол имеет существенные преимущества перед менее селективными БАБ. В открытом исследовании на 510 больных, получавших антигипертензивную терапию небивололом, было показано, что препарат практически не имеет неблагоприятных метаболических эффектов. На фоне терапии небивололом отмечалось снижение гликемии, уменьшение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Уровень липопротеидов высокой плотности и триглицеридов оставался без динамики [20].

При сравнении влияния атенолола и небиволола на метаболические параметры у больных ГБ оказалось, что через 24 недели лечения уровень гликемии был достоверно выше у больных, получавших атенолол. Динамика гемодинамических параметров достоверно не отличалась [21].

На группе из больных АГ и избыточной массой тела оценили влияние терапии небивололом на уровень маркеров системного воспалительного ответа и некоторых нейрогормонов, связанных с избытком висцеральной жировой ткани. Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), адгезивных молекул, лептина и адипонектина измерялся при проведении нагрузочного теста. Уровень маркеров оценивали перед тестом, на 1, 6, 30, 60-й минуте и через 24 ч. Нагрузочный тест проводился до начала терапии небивололом и через 8 нед после назначения препарата. Прием небиволола снижал уровень адгезивных молекул и ИЛ-6 как в покое, так и на фоне нагрузки. Уровень адипонектина на фоне лечения увеличился на 28%, а уровень лептина снизился на 32% [22].

В большом постмаркетинговом исследовании на 2838 больных АГ и СД типа 2 было показано, что для большинства (85%) больных небиволол в дозе 5 мг оказался достаточно эффективным для обеспечения контроля АД. При лечении небивололом не отмечено существенной динамики липидов крови, уровня гликемии и гликированного гемоглобина [23].

Таким образом, небиволол метаболически нейтрален, что дает возможность для его применения, в том числе и у больных с ожирением и высоким риском СД.

Применение небиволола у больных с сопутствующей патологией

Относительными противопоказаниями к назначению БАБ являются бронхообструкция и периферический ате-

росклероз. При этом БАБ и у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), и у больных с перемежающейся хромотой могут быть полезны, и преимуществом здесь обладают селективные препараты. Есть опыт использования в этих группах больных и небиволола. У больных АГ и ХОБЛ оценили его антигипертензивную эффективность. 22 пациента получали небиволол в дозе 5 мг/сут. При этом отмечалось достоверное снижение АД, улучшение функции эндотелия – увеличение степени эндотелийзависимой вазодилатации от 7 до 17%, и достоверное снижение САД и АДср в легочной артерии [24].

В группе больных АГ и перемежающейся хромотой оценили влияние небиволола и метопролола на толерантность к физической нагрузке, лодыжечно-плечевой индекс, эндотелийзависимую вазодилатацию. 128 больных получали терапию небивололом в дозе 5 мг/сут или метопрололом в дозе 95 мг/сут в течение 48 нед. В 2 группах снижение АД было одинаковым. Увеличение дистанции ходьбы также было отмечено при лечении обоими препаратами, но в группе небиволола дистанция достоверно возросла на 33%, а в группе метопролола – на 16% (недостоверно). По динамике лодыжечно-плечевого индекса и эндотелийзависимой вазодилатации существенных различий между группами не было [25]. В аналогичном исследовании, где в качестве препарата сравнения использовался гидрохлоротиазид, разница в дистанциях безболевой ходьбы была не существенна, достоверно не отличаясь между группами. В обеих группах отмечалось незначительное нарастание лодыжечно-плечевого индекса [26].

Таким образом, БАБ III поколения небиволол имеет ряд существенных преимуществ перед другими препаратами этой группы. Эти преимущества связаны с удобным фармакокинетическим профилем, малым количеством неблагоприятных метаболических эффектов, возможностью применять его у больных АГ и сопутствующими заболеваниями. Наиболее интересными являются свойства небиволола влиять на функцию эндотелия, усиливать синтез NO, что создает условия для органопротекции. Все эти свойства необходимо учитывать при выборе препарата для терапии больных АГ.

Литература

1. Thorin E, Thorin-Trescases N. Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat. Cardiovasc Res 2009; 84 (1): 24–32.
2. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using b-blockers: a critical review of the evidence. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 563–72.
3. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113 (9): 1213–25.
4. Magid DJ, Shetterly SM, Margolis KL et al. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors vs b-blockers as second-line therapy for hypertension circ. Cardiovasc Qual Outcomes 2010; 3: 453–8.
5. O uz A, Uzunlulu M, Yorulmaz E et al. Effect of nebivolol and metoprolol treatments on serum asymmetric dimethy larginine levels in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7 (4): 383–7.
6. Zepeda RJ, Castillo R, Rodrigo R et al. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2012; 111 (5): 309–16.
7. Feng MG, Prieto MC, Navar LG. Nebivolol-induced vasodilation of renal afferent arterioles involves b3-adrenergic receptor and nitric oxide synthase activation. Am J Physiol Renal Physiol 2012; 303 (5): 775–82.
8. Lewin A, Lasseter KC, Dong F, Whalen JC. Nebivolol withdrawal results in blood pressure returning toward pretreatment levels, but without rebound symptoms: phase IV randomized trial. J Am Soc Hypertens 2012; 6 (3): 228–36.
9. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T et al. Both morning and evening dosing of nebivolol reduces trough mean blood pressure surge in hypertensive patients. J Am Soc Hypertens 2012; 6 (1): 66–72.
10. Lindamood C, Ortiz S, Shaw A et al. Effects of commonly administered agents and genetics on nebivolol pharmacokinetics: drug-drug interaction studies. J Clin Pharmacol 2011; 51 (4): 575–85.
11. Lewin A, Punzi H, Luo X et al. Nebivolol monotherapy for patients with systolic stage II hypertension: results of a randomized, placebo-controlled trial. Clin Ther 2013. http://pii: S0149-2918(12)00730-8. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.12.015
12. Weiss RJ, Saunders E, Greathouse M. Efficacy and tolerability of nebivolol in stage I–II hypertension: a pooled analysis of data from three randomized, placebo-controlled monotherapy trials. Clin Ther 2011; 33 (9): 1150–61.
13. Greathouse M. Nebivolol efficacy and safety in patients with stage I–II hypertension. Clin Cardiol 2010; 33 (4): e20–7.
14. Germino FW, Lin Y, Pejović V, Bowen L. Efficacy and tolerability of nebivolol: does age matter? A retrospective analysis of three randomized, placebo-controlled trials in stage I–II hypertension. Ther Adv Cardiovasc Dis 2012; 6 (5): 185–99.
15. Ca lar N, Dincer I. Comparison between nebivolol and ramipril in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a randomized open blinded end-point (PROBE) trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011; 15 (12): 1359–68.
16. Vinereanu D, Gherghinescu C, Ciobanu AO et al. Reversal of subclinical left ventricular dysfunction by antihypertensive treatment: a prospective trial of nebivolol against metoprolol. J Hypertens 2011; 29 (4): 809–17.
17. Soanker R, Naidu MU, Raju SB et al. Effect of b1-blocker, nebivolol, on central aortic pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension. Indian J Pharmacol 2012; 44 (3): 407–11.
18. Mahmud A, Feely J. B-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. Am J Hypertens 2008; 21 (6): 663–7.
19. Kampus P, Serg M, Kals J et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. Hypertension 2011; 57 (6): 1122–8.
20. Bortel LM. Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2010; 14 (9): 749–58.
21. Badar VA, Hiware SK, Shrivastava MP et al. Comparison of nebivolol and atenolol on blood pressure, blood sugar, and lipid profile in patients of essential hypertension. Indian J Pharmacol 2011; 43 (4): 437–40.
22. Merchant N, Rahman ST, Ferdinand KC et al. Effects of nebivolol in obese African Americans with hypertension (NOAAH): markers of inflammation and obesity in response to exercise-induced stress. J Hum Hypertens 2011; 25 (3): 196–202.
23. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. Clin Drug Investig 2007; 27 (12): 841–9.
24. Martiniuc C, Branishte T. The use of b-blocker Nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2012; 116 (1): 218–21.
25. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A et al. b-Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. Hypertension 2011; 58 (2): 148–54.
26. Diehm C, Pittrow D, Lawall H. Effect of nebivolol vs hydrochlorothiazide on the walking capacity in hypertensive patients with intermittent claudication. J Hypertens 2011; 29 (7): 1448–56.

Сравнительная характеристика больных с гипертонической болезнью середины 80-х годов XX столетия и первого десятилетия XXI в. (портреты больных с позиций факторного анализа)

Е.Г.Захарова, А.Н.Фурсов, Н.П.Потехин
ФГКУ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко Минобороны РФ, Москва

Резюме
Цель: *изучить особенности клинической характеристики пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) первого десятилетия XXI в. в сравнении с пациентами середины 80-х годов XX столетия на основе методов многомерной статистики в интересах последующей оптимизации лечебно-диагностических рекомендаций.*
Материалы и методы: *были проанализированы 234 истории болезни пациентов с ГБ за периоды с 1985 по 1987 г. (1-я группа) и с 2010 по 2012 г. (2-я группа). При факторном анализе 110 признаков выделено по 7 факторов, или ведущих симптомокомплексов.*
Результаты: *сравнивая портреты больных с ГБ середины 80-х годов XX в. и первого десятилетия XXI столетия, можно сделать ряд основных выводов:*
1) за истекшую четверть века ГБ претерпела определенные изменения, что связано как с переменой социально-экономических характеристик общества, так и с развитием подходов к терапии и появлением новых групп гипотензивных препаратов;
2) появление лекарственных средств с доказанным нефропротекторным действием (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина) привело к уменьшению негативного воздействия повышенного артериального давления на почечные функции. Так, 3 из 7 факторов 1-й группы напрямую связаны с состоянием функции почек у больных с ГБ, в то время как во 2-й группе – только 1 (фактор системной и внутриклубочковой гипертензии);
3) в характеристике больных 2-й группы большое значение приобретают метаболические нарушения. Типичным для них является метаболический синдром;
4) для пациентов начала XXI в. особое значение приобретает табакокурение, не только как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний вообще, но и как фактор влияния на суточный ритм артериального давления, способствующий формированию одного из особо неблагоприятных его вариантов – night peaker;
5) пациенты начала XXI в. характеризуются большей приверженностью систематической гипотензивной терапии, что положительно сказывается прежде всего на течении болезни, предотвращая поражение органов-мишеней.
Выводы: *полученные данные позволяют оптимизировать лечебно-диагностические мероприятия у больных с ГБ и проводить более целенаправленную вторичную профилактику осложнений.*
Ключевые слова: *гипертоническая болезнь, факторный анализ.*

Comparative characterizations of patients with hypertensive disease in the mid-1980s and in the 2010s (the patients' portraits in the context of factor analysis)

E.G.Zakharova, A.N.Fursov, N.P.Potekhin

Summary
Aim: *to study the clinical characteristics of patients with hypertensive disease (HD) in the first decade of the 21st century versus the mid-1980s, by using multivariate statistical methods for the further optimization of therapeutic and diagnostic guidelines.*
Materials and methods. *234 case histories of patients with HD in the periods 1985 to 1987 (Group 1) and 2010–2012 (Group 2) were analyzed. Factor analysis of 110 signs identified 7 factors or leading symptom complexes.*
Results. *Comparison of HD patients' portraits in the mid-1980s and the first decade of the 21st century may lead to a number of main conclusions: firstly, HD has undergone certain alternations in the past quarter of a century, which is associated with changes in both the socioeconomic characteristics of society and those in approaches to therapy and with the advent of novel groups of antihypertensive drugs; secondly, the emergence of drugs with a proven nephroprotective effect (angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers) resulted in the reduced negative impact of BP on renal functions. Thus, three of the seven factors in Group 1 are directly related to the renal function of patients with HD while Group 2 shows only one factor of systemic and intraglomerular hypertension; thirdly, metabolic disturbances assume great importance in the characterization of Group 2 patients. Metabolic syndrome is typical of them; fourthly, for the patients of the early 21st century, of particular significance is tobacco smoking that is not only a risk factor of cardiovascular diseases in general, but also a factor influencing of the diurnal BP variation that promotes the formation of its particularly unfavorable variants – a night peaker, and finally fifthly, the patients of the early 21st century are characterized by a greater adherence to systemic antihypertensive therapy, which positively affects primarily on the course of the disease, by preventing target organ damage.*
Conclusion. *The findings make it possible to optimize therapeutic and diagnostic efforts in patients with HD and to make more goal-oriented secondary prevention of complications.*
Key words: *hypertensive disease, factor analysis.*

Сведения об авторах
Захарова Елена Геннадьевна – врач отд-ния артериальных гипертензий Кардиологического центра ФГКУ ГВКГ им. Н.Н.Бурденко Минобороны РФ
Фурсов Андрей Николаевич – д-р мед. наук, проф., засл. врач России, зав. отд-нием артериальных гипертензий Кардиологического центра ФГКУ ГВКГ им. Н.Н.Бурденко Минобороны РФ
Потехин Николай Павлович – д-р мед. наук, проф., засл. врач России, зам. нач. ФГКУ ГВКГ им. Н.Н.Бурденко Минобороны РФ по мед. части

Артериальная гипертензия (АГ) – ведущая причина прогрессирования структурных изменений сердечной мышцы и сосудистой стенки, что в конечном итоге влияет на рост неблагоприятных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Последние десятилетия характеризуются возрастанием влияния разных неблагоприятных социально-экономических факторов на частоту возникновения гипертонической болезни (ГБ), характер ее течения и развитие осложнений. Одновременно изменились тактические подходы к лечению больных с ГБ, расширился ассортимент доступных гипотензивных препаратов, улучшилась информированность населения об опасностях, связанных с повышенным артериальным давлением (АД), что привело к более раннему началу и осознанному подходу к антигипертензивной терапии (АГТ). Все это не могло не отразиться на клиническом течении заболевания и его прогнозе. По данным Кардиологического центра госпиталя, удельный

вес больных с ГБ за последние 25 лет увеличился с 76,5 до 90,6% среди всех случаев впервые выявленной АГ [2].

В клинической практике все чаще применяются методы математического моделирования [3]. Интегральный подход к анализу патологических процессов дает возможность установить ведущие симптомокомплексы заболевания, выявить новые взаимосвязи разнообразных проявлений болезни, разработать комплекс лечебно-диагностических мероприятий, направленных на профилактику осложнений [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение на основе методов многомерной статистики особенностей клинической характеристики пациентов с ГБ первого десятилетия XXI в. в сравнении с пациентами середины 80-х годов XX столетия в интересах последующей оптимизации лечебно-диагностических рекомендаций.

Материалы и методы

Ретроспективному анализу были подвергнуты 234 истории болезни пациентов с ГБ, согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (2010 г.) [5]. 1-я группа сравнения – истории болезни 134 пациентов (100 мужчин и 34 женщины), проходивших лечение в Кардиологическом центре госпиталя в период с 1985 по 1987 г., 2-я – истории болезни 100 пациентов (68 мужчин, 32 женщины) периода с 2010 по 2012 г. включительно. Группы были сопоставимы по возрасту и полу, а также по длительности существования синдрома АГ на момент начала исследования (табл. 1). В исследование не включались пациенты с ишемической болезнью сердца, перенесшие мозговой инсульт. Подробная характеристика обследованных больных приведена далее.

Всем больным наряду с общеклиническими методами обследования выполнялись эхокардиография, велоэргометрия (ВЭМ), холтеровское мониторирование электрокардиограмм (ЭКГ), суточное мониторирование АД, ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных сосудов головы, радиоизотопное исследование функции почек, исследовался уровень ряда гормонов сыворотки крови. В комплекс исследований пациентов, проходивших лечение в 80-е годы, входила также тетраполярная реография. Полученные результаты вошли в формализованную историю болезни, на основе которой была сформирована база данных для последующей статистической обработки с помощью электронной вычислительной машины.

Статистическая обработка результатов исследований

В качестве статистического критерия достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента, рассчитанный по следующей формуле:

$$t = \bar{x}_1 + \bar{x}_2 \left(\frac{S_1^2}{N_1} + \frac{S_2^2}{N_2} \right)^{\frac{1}{2}}$$

где $\bar{x}_1$ и $\bar{x}_2$ – среднее значение в 1 и 2-й группе соответственно; S_1 и S_2 – стандартное отклонение в 1 и 2-й группе соответственно; N_1 и N_2– число больных в 1 и 2-й группе соответственно. Различия считали достоверными при $p \leqslant 0{,}05$.

После получения матрицы коэффициентов корреляции для уменьшения объема информации об исследуемом медицинском объекте был выполнен факторный анализ, который позволяет создавать математические модели синдромологического подхода в медицине. В результате факторизации матрицы коэффициентов корреляции клинические признаки были сведены в группы, идентичные понятию синдрома болезни, причем первый

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Признак	1-я группа (n=134)	2-я группа (n=100)
Возраст, лет	46,5±2,3	47,7±3,5
Пол, м/ж	100/34	68/32
Длительность ГБ, годы	5,7±1,3	6,1±1,2
САД, мм рт. ст.	152,2±4,1**	148,1±5,2
ДАД, мм рт. ст.	94,1±2,0*	90,2±4,1
Курение, %	11,1**	42,5
ИМТ, ед.	26,5±1,2**	29,1±1,3
Отягощенная по ГБ наследственность, %	38,9*	25,3
Регулярность АГТ, %	6,3**	24,5

*p<0,05; **p<0,01.

Таблица 2. Регулярность и характер гипотензивной терапии у больных с ГБ

Признак	1-я группа (n=134)	2-я группа (n=100)
Регулярность АГТ, n (%):		
не проводилась	73 (54,8)	57 (56,8)
эпизодически	52 (38,5)	19 (18,7)
регулярно	9 (6,3)	24 (24,5)
Характер АГТ, n (%):		
ТДМ	5 (8,9)	1 (3)
ИАПФ	–	3 (10)
БАБ	9 (14,7) несектитные БАБ	3 (8,9) селективные БАБ
АКК	8 (12,8) АКК I поколения	2 (7,1) АКК II поколения
Клофелин	11 (18,2)	–
Комбинированная терапия, n (%)	14 (22,2) адельфан	–
	5 (8,4) АКК + клофелин	–
	5 (8,7) клофелин + ТДМ	–
	–	13 (39,5) ИАПФ/БРА+ТДМ
	–	3 (8,4) ИАПФ/БРА+АКК
	–	4 (11,7) БАБ+ИАПФ
	–	3 (10) ИАПФ/БРА+АКК+ТДМ
Прочие АГП, n (%)	4 (6,1) папаверин, α-блокаторы	1 (1,5) α-блокаторы

Таблица 3. Изменение характера гипотензивной терапии с 1985 по 2012 г.

Группа препаратов	1985 г.	2012 г.
α-Блокаторы, %	2,1	1,5
БАБ, %	14,7	8,9
АКК, %	12,8	7,1
ИАПФ/БРА, %	–	10
ТД, %	8,9	3
Клофелин (эстулик), %	18,2	–
Адельфан, %	22,2	–
Комбинированная терапия, %	17,1	70,1
Прочие АГП, %	4	–

фактор отражал максимальную информацию о связях исследуемого явления, а каждый из последующих факторов дополнял информацию о связях признаков.

Результаты собственных исследований

Как следует из табл. 1, клинический портрет пациентов с ГБ 80-х годов XX в. по ряду признаков достоверно отличался от такового начала XXI столетия. Прежде всего это касается таких факторов риска ССЗ, как курение и избыточная масса тела, которые среди современных больных выявляются значимо чаще. Косвенно самостоятельную роль курения и алиментарного ожирения в генезе АГ подтверждает тот факт, что наследственность по ГБ среди пациентов 2-й группы прослежена достоверно реже, чем в 1-й группе. Отличительной чертой пациентов начала нынешнего века является отношение к гипотензивной терапии – регулярность проведения ее нами зарегистрирована у 24,5% пациентов, в то время как еще 25 лет назад только 6,3% больных данный вид лечения получали систематически. Очевидны и результаты такого подхода к лечению. Средний уровень как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД) среди пациентов 2-й группы на момент исследования был достоверно ниже, чем в 1-й (см. табл. 1).

Безусловно, это связано не только с отмеченным в последнее время увеличением комплаентности между врачом и пациентом, но и с появлением новых групп препаратов, предназначенных для нормализации АД.

Нами проведен анализ особенностей фармакологических подходов при лечении больных с ГБ в группах сравнения, который показал следующее (табл. 2 и 3).

Как уже отмечалось ранее, имеется отчетливая тенденция к увеличению числа больных, предпочитающих систематический (регулярный), а не эпизодический (по ситуации) прием гипотензивных средств. Значимо, с 17,1 до 70,1%, увеличилась доля лиц, получающих комбинированное лечение препаратами с разным механизмом действия, преимущественно за счет сочетания препаратов, прямо (блокада рецептора) или опосредованно (метаболизм медиатора) влияющих на активацию ангиотензиновых рецепторов с тиазидными диуретиками (ТД), несколько реже – с антагонистами кальциевых каналов (АКК). В сравнении с серединой 80-х годов достоверно реже в монотерапии пациентов с ГБ стали использоваться α- и β-адреноблокаторы (БАБ), АКК, ТД. Практически потеряли свою актуальность препараты клонидина, рецептуры, содержащие раувольфий, – доля их в 80-е годы составляла более 40% в структуре всей гипотензивной терапии. Зато совершенно отчетливо отмечается тенденция нарастания удельного веса новых для 80-х и столь распространенных в начале этого века ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БРА) в медикаментозной терапии ГБ.

Оценка ведущих симптомокомплексов

С помощью факторного анализа мы попытались дать более детальную характеристику изменений, произошедших в портрете пациента с ГБ за последние 25 лет (табл. 4). В формализованную историю болезни пациента с ГБ вошло 110 признаков, большая часть из которых после машинной обработки оказалась незначимой при построении факторной модели больного с ГБ. В каждой из групп сравнения было выделено по 7 факторов, (симптомокомплексов) объединяющих, соответственно, 74,8% (1-я группа) и 73,2% (2-я группа) всей дисперсии системы, что позволяет достаточно полно характеризовать каждую из групп.

Характеристика пациента с ГБ середины 80-х годов XX в. с позиций факторного анализа

К фактору 1 относят признаки, связь между которыми вполне логична, отражая тип кровообращения – **фактор гиперкинетического типа кровообращения** (см. табл. 4). Наибольший весовой коэффициент (ВК) имеет признак «сердечный индекс (СИ)». Напрямую связаны с ним признаки, отражающие уровень САД, пульсового, бокового АД, ударного объема (УО), эффективного почечного плазматока (ЭПП). Логично, что удельное пульсовое сопротивление (УПС) в данном симптомокомплексе имеет отрицательное, причем очень высокое значение. Тем самым еще раз обосновывается факт физиологической реакции в ответ на высокий СИ – расширение периферических сосудов, хотя, как известно, при ГБ данный механизм не реализуется эффективно, что приводит в конечном итоге к закреплению АГ.

Анализ признаков, относящихся к **фактору 2**, и их ВК позволяют обозначить его как **фактор симпатико-миокардиальных влияний** (симпатико-миокардиальный фактор). С одной стороны, наибольшие ВК в данном факторе имеют признаки, отражающие состояние левого желудочка (ЛЖ) сердца: массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), его конечные диастолические размер (КДР) и объем (КДО), с другой – уровень прессорных аминов (адреналин и норадреналин сыворотки крови) и, как следствие этого – уровень САД и среднего АД (АД среднее). Интересно, что вошедший в данный фактор с отрицательным значением признак «ЛСК по ветвям сонной артерии» может свидетельствовать о развитии структурных изменений в них (стенозы, патологическая извитость) в гораздо более позднем периоде заболевания, когда в клинической картине начинает превалировать атеросклеротическое поражение сосудов.

Фактор 3 (10,6% дисперсии) – **фактор кардиоренальных проявлений при АГ**. Он совершенно отчетливо дает обоснование параллельно развивающихся, как вследствие АГ, изменений сердечной мышцы (увеличение ММЛЖ и размеров левого предсердия – ЛП – с преобладанием гипертрофии МЖП – межжелудочковой перегородки) и начальных проявлений почечных дисфункций – изменений соотношения ночного и дневного диурезов. При этом данные проявления становятся более выраженными по мере увеличения массы тела.

Анализ ВК признаков, отнесенных к **фактору 4**, позволяет обозначить его как **фактор аритмогенной гипер-**

Таблица 4. Ведущие симптомокомплексы ГБ

Фактор	1-я группа (n=134)		2-я группа (n=100)	
1	**Гиперкинетический тип кровообращения (20,1%)**		**Гипертоническое ремоделирование сосудов и миокарда (17,2%)**	
	САД	+0,7196	ММЛЖ	+0,6032
	АД пульсовое	+0,6938	МЖП ДТ	+0,7906
	АД боковое	+0,6116	ХС ЛПНП	+0,5984
	УО	+0,7196	САД	+0,7785
	СИ	+0,8566	УО	-0,6209
	УПС	-0,8145	ОПСС	+0,8209
	ЭПП правой почки	+0,5273	АЛТ	+0,4702
	ЭПП левой почки	+0,5270	F1=1/18,08/0,6032 X1+.../	
	F1=1/15,47/0,7196 X1+.../			
2	**Симпатико-миокардиальные влияния (15,4%)**		**Системная и внутриклубочковая гипертензия (15,5%)**	
	САД	+0,4708	САД	+0,8961
	АД среднее	+0,5698	ДАД	+0,8075
	Адреналин	+0,7082	АД среднее	+0,6758
	Норадреналин	+0,6786	Альдостерон	+0,6507
	КДР ЛЖ	+0,7107	ЧСС	+0,5451
	КДО ЛЖ	+0,6250	Клубочковая фильтрация	+0,7859
	Регулярность АГТ	+0,6462	Регулярность АГТ	-0,4872
	ММЛЖ	+0,7303	МЖП ДТ	+0,6798
	ВСА ЛСК	-0,7056	F2=1/11,39/0,8961X1+.../	
	СМА ЛСК	-0,7060		
	F2=1/13,69/0,4708 X1+.../			
3	**Кардиоренальные проявления при АГ (10,6%)**		**Кардиодисметаболические нарушения (12,4%)**	
	Масса тела	+0,5049	Адреналин	+0,4552
	Гемоглобин	+0,5041	Норадреналин	+0,4553
	Дневной диурез	-0,4942	ХС	+0,4566
	Ночной диурез	+0,7210	НРС	+0,5507
	МЖП ДТ	+0,7190	ЧСС	+0,5672
	ММЛЖ	+0,7364	АД среднее	+0,5046
	ЛП	+0,7117	Процент реполяризации ЛЖ	-0,5105
	САД	+0,5613	F3=1/12,76/0,4552 X1+.../	
	F3=1/11,80/0,5049 X1+.../			
4	**Аритмогенная гипертензия (8,4%)**		**Метаболические нарушения при АГ (5,8%)**	
	Головная боль	+0,4818	ИМТ	+0,4858
	ХС	-0,5222	Одышка	+0,5613
	НЖЭ	+0,7605	Мочевая кислота	+0,7839
	ЖЭ	+0,7704	Глюкоза натощак	+0,6437
	АВ-блокада	+0,7892	АД среднее	+0,4981
	ПФМА	+0,6933	ЧСС	+0,6873
	САД	+0,8214	Триглицериды	+0,5729
	МОК	+0,4882	МЖП ДТ	+0,5182
	АД среднее	+0,5229	F4=1/10,81/0,4858 X1+.../	
	F4=1/11,92/0,4818 X1+.../			
5	**Систолическая дисфункция ЛЖ (7,4%)**		**Приверженность гипотензивной терапии (6,7%)**	
	Одышка	+0,5276	ДАД	+0,7266
	КСР ЛЖ	+0,4954	Регулярность АГТ	-0,8694
	КДО ЛЖ	+0,5490	МОК	+0,8975
	ФВ ЛЖ	-0,5964	ММЛЖ	+0,7294
	НРС	+0,5463	ВСА ЛСК	+0,514
	ЛП	+0,5232	СМА ЛСК	+0,5214
	ЧСС	+0,6271	ПМА ЛСК	+0,5769
	F5=1/19,75/0,5276 X1+.../		F5=1/12,27/0,7266 X1+.../	
6	**Ангионефросклероз (6,8%)**		**Возрастные особенности больных с ГБ (10,3%)**	
	Возраст	+0,6689	Возраст	+0,7266
	Длительность ГБ	+0,4828	ХСН ФК	+0,5855
	ХСН ФК	+0,5074	ХС	+0,5170
	ЭПП суммарный	-0,5303	ЛП	+0,5055
	Креатинин	+0,5078	ЧСС	+0,5278
	Калий	+0,6879	ОПСС	-0,7400
	Общий белок	-0,4565	АД среднее	-0,7778
	F6=1/10,11/0,6689 X1+.../		Систолическое давление в ЛА	+0,5270
			F6=1/12,27/0,7266 X1+.../	
7	**Избыточное ночное снижение АД (6,1%)**		**Курение (5,3%)**	
	СИ АД	+0,9434	СИ АД	-0,6158
	САД	+0,6020	ДТ МЖП	+0,4673
	ДАД	+7953	ДТ ЗСЛЖ	+0,6214
	САД среднее ночное	+0,9418	Курение	+0,5812
	ХС ЛПОНП	-0,4908	КДР	+0,6582
	ЭПП суммарный	-0,5026	КДО	+0,5922
	F7= 1/11,92/0,9434 X1+.../		САД	+0,5128
			F7=1/10,14/0,6158 X1+.../	
Общий процент дисперсии	**74,8**		**73,2**	

Примечание. ДТ – диастолическая толщина, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, КСР – конечный систолический размер, ПМА – передняя мозговая артерия, СМА – средняя мозговая артерия, ВСА ЛСК – линейная скорость кровотока по ветвям сонной артерии, ФК – функциональный класс, ЛА – легочная артерия.

тензии. Систолическая АГ, имеющая наибольший коэффициент значимости в данном факторе, установила взаимосвязи с разными нарушениями ритма сердца (НРС) и проводимости, а именно, с АВ-блокадой разной степени (ВК 0,7892), желудочковой экстрасистолией (ЖЭ – ВК 0,7704), наджелудочковой (НЖЭ – ВК 0,7605), пароксизмальной формой мерцательной аритмии (ПФМА – ВК 0,6933). Причем из характеристик фактора видно, что клинически аритмогенной гипертензии свойственно наличие церебральных проявлений в виде головных болей.

Фактор 5 может быть обозначен как **фактор систолической дисфункции ЛЖ**. В него вошли 2 клинических признака, отражающих возможность наличия у больных с ГБ хронической сердечной недостаточности (ХСН): склонность к тахикардии и одышка, а также эхокардиографические ее критерии – снижение фракции выброса (ФВ), протекающее параллельно с увеличением объемов ЛЖ.

Фактор 6 обозначен нами как **фактор ангионефросклероза**. Возраст больного, длительно существующая АГ, наличие клинических проявлений ХСН – признаки, доказывающие отрицательное влияние на ЭПП, и, как следствие этого, ухудшение функции почек (нарастание креатинина и калия сыворотки крови).

Наконец, **фактор 7** – фактор избыточного ночного снижения АД, говорит не только об особенностях циркадного ритма АГ (over dipper) у больных середины 80-х годов, но и о неблагоприятном влиянии избыточного снижения АД в ночные часы на функциональное состояние почек (снижением ЭПП).

Итак, полученные нами результаты позволяют говорить о том, что для среднестатистического пациента с ГБ в 80-е годы XX в. было характерно наличие гиперкинетического типа кровообращения вследствие повышенной активности симпатоадреналовой системы с формированием гипертонической (гипертрофической, асимметричной) кардиопатии, клинически проявляющейся разными видами НРС, проводимости сердца с его систолической дисфункцией и параллельно нарастающим нефроангиосклерозом, чему способствовало избыточное снижение АД в ночные часы.

Характеристика пациента с ГБ первого десятилетия XXI в. с позиций факторного анализа

Фактор 1 2-й группы – пациенты начала XXI в. – по составу входящих в него признаков существенно отличается от фактора 1 ранее рассмотренной группы больных. Он демонстрирует взаимосвязь признаков, с одной стороны, отражающих степень АГ (САД) и состояние миокарда (ММЛЖ, ДТ МЖП), а с другой – функциональное состояние сердечной мышцы (УО) и состояние общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). Причем если значение ВК, отражающих состояние сердечной мышцы и ОПСС, однонаправленно и свидетельствует о параллельно протекающих процессах ремоделирования миокарда и сосудистой стенки, то УО имеет разнонаправленное значение для всех ранее названных признаков, что может говорить либо о компенсаторном снижении сердечного выброса в ответ на повышение ОПСС, либо о начальных проявлениях функциональной недостаточности миокарда. Интересно, что ОПСС имеет наибольший ВК. Это позволяет говорить о том, что именно состояние резистивных сосудов определяет весь последующий каскад событий. Исходя из ранее изложенного, мы предлагаем обозначить фактор 1 как **фактор гипертонического ремоделирования сосудов и миокарда**.

Второй по значимости в рассматриваемой системе фактор обнаруживает логичную, но теперь уже математически доказываемую связь: наиболее весомые признаки – САД и ДАД (и производное от этих величин – АД среднее) на определенном этапе ГБ имеют прямо пропорциональную зависимость с уровнем клубочковой фильтрации. Это косвенно позволяет предполагать наличие внутриклубочковой гипертензии как механизма обеспечения функционирования почки в условиях повышенного ОПСС, о котором упоминалось ранее. Состав признаков в данном факторе дает основание обсуждать и роль эндокринных механизмов (уровень альдостерона сыворотки крови) во взаимосвязи АГ и функции почек, а также регулярность АГТ, роль которой наиболее рельефно будет продемонстрирована при рассмотрении фактора 5 анализируемой группы пациентов. Таким образом, есть все основания обозначить фактор 2 как **фактор системной и внутриклубочковой гипертензии**.

С определенными трудностями мы столкнулись при трактовке **фактора 3**. На первый взгляд кажется закономерным ожидать у пациентов с повышенным уровнем среднего АД, ускоренной частотой сердечных сокращений (ЧСС), повышенной активностью адреналовой системы (адреналин, норадреналин сыворотки крови) нарушения процессов реполяризации ЛЖ (по данным ЭКГ) при проведении нагрузочных проб (ВЭМ). Вместе с тем этот признак имеет разнонаправленный знак в отношении других признаков, вошедших в фактор (см. табл. 4). При более пристальном рассмотрении фактора все становится вполне объяснимым. Во-первых, больные в исследование включались при отсутствии верифицированной ишемической болезни сердца, во-вторых, в формализованной истории болезни признак обозначался: «0 – нет изменений на ВЭМ, 1 – нарушение процессов реполяризации ЛЖ». Соответственно, при умножении в расчетной формуле этих значений на ВК признак либо не проявлял себя вовсе, либо давал отрицательные значения. Исходя из этого, можно сделать вывод, что для данной категории пациентов характерно или отсутствие каких-либо изменений на ЭКГ при нагрузках, или наличие изменений конечной части комплекса *QRST*. В целом же фактор 3, основываясь на изложенном, можно обозначить как **фактор кардиодисметаболических нарушений**.

Фактор 4 объединил признаки, в большинстве своем входящие в понятие «метаболический синдром»: тощаковую гликемию, АД среднее, индекс массы тела (ИМТ), дислипидемию (уровень триглицеридов), гиперурекемию. Это наиболее значимые по своему ВК признаки, позволяющие фактор в целом обозначить как **фактор метаболических нарушений при АГ**. Все остальные признаки данного фактора являются производными от ранее названных и имеют с ними прямую (положительную) связь.

В **факторе 5** одним из наиболее значимых является ВК признака «регулярность АГТ», или «приверженность лечению со стороны пациента». Интересно, что этот признак имеет отрицательное значение по отношению ко всем другим, вошедшим в данный фактор, а именно к уровню ДАД, ММЛЖ, скоростным показателям кровотока по магистральным сосудам головы. Из этого следует, что только приверженность пациента проводимой систематической АГТ способна положительно влиять как на уровень АД, так и на связанные с ним изменения со стороны сердца и сосудов. Эпизодический прием гипотензивных препаратов такого эффекта не оказывает. Увеличение минутного объема кровообращения (МОК) у пациентов с нерегулярно проводимой АГТ, скорее всего, объясняется увеличением ЧСС, роль которой при ГБ представлена в указанных ранее факторах. Таким образом, фактор 5 может быть обозначен как **фактор приверженности гипотензивной терапии**.

Анализ составляющих **фактора 6** показывает, что наибольший положительный ВК имеет признак «возраст». Несколько меньшие значения у признаков «ХСН», «ЧСС», «САД ЛА», «размер ЛП», «холестерин» (ХС). То есть отчетливо демонстрируется связь возраста с проявлениями недостаточности кровообращения (как клинически, так и инструментально) и нарушением обмена ХС. Вместе с тем признаки «ОПСС» и «АД среднее» оказались разнонаправленными по отношению к уже описанным. Объяснение мы видим в следующем: большин-

ство пациентов 2-й группы получали современную АГТ препаратами с органопротекторным механизмом действия (ИАПФ, БРА), при этом для них была характерна достаточно высокая приверженность регулярной гипотензивной терапии, что и позволило эффективно снижать АД, прежде всего за счет ОПСС. Фактор 6 позволяет сделать важный в практическом отношении вывод: по мере увеличения возраста пациентов медикаментозная нормализация АД требует параллельного воздействия на факторы атерогенеза. Исходя из сказанного, фактор 6 мы обозначили как **фактор возрастных особенностей больных с ГБ**.

Наконец, **фактор 7** отражает, с одной стороны, особенности циркадных ритмов АГ первого десятилетия XXI в. (non-dipper, night peaker), с другой – влияние такого модифицируемого фактора риска АГ, как табакокурение, на тип циркадного ритма курильщика. Признак «курение» в нашем исследовании продемонстрировал обратную зависимость с признаком «суточный индекс АД (СИ АД)», мы сочли вполне обоснованным определить фактор 7 как **фактор курения**.

Заключение

Сравнивая портреты больных с ГБ середины 80-х годов XX в. и первого десятилетия XXI столетия, можно сделать ряд основных выводов.

Во-первых, за истекшую четверть века ГБ претерпела определенные изменения, что связано как с изменением социально-экономических характеристик общества, так и с изменением подходов к терапии и появлению новых групп гипотензивных препаратов.

Во-вторых, появление лекарственных средств с доказанным нефропротекторным действием (ИАПФ, БРА) привело к уменьшению негативного воздействия повышенного АД на почечные функции. Так, 3 из 7 факторов 1-й группы напрямую связаны с состоянием функции почек у больных с ГБ, в то время как во 2-й группе – только 1 (фактор системной и внутриклубочковой гипертензии).

В-третьих, в характеристике больных 2-й группы большое значение приобретают метаболические нарушения. Типичным для них является метаболический синдром.

В-четвертых, для пациентов начала XXI в. особое значение приобретает табакокурение, не только как фактор риска развития ССЗ вообще, но и как фактор влияния на суточный ритм АД, способствующий формированию одного из особо неблагоприятных его вариантов – night peaker.

И наконец, в-пятых, пациенты начала XXI в. характеризуются большей приверженностью систематической АГТ, что положительно сказывается прежде всего на течении болезни, предотвращая поражение органов-мишеней.

Литература
1. Чазов Е.И. Руководство по артериальной гипертензии. М.: Медицина, 2004.
2. Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Захарова Е.Г. Гипертоническая болезнь: диагностика и дифференциальные подходы к гипотензивной терапии. Воен.-мед. журн. 2012; 9: 39–43.
3. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998.
4. Ляпкова Н.Б., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. Научные исследования в клинике: руководство для врачей. М.: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, 2010.
5. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертонии (4-й пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 6 (Прил. 2).

Реальные и потенциальные преимущества антагониста кальция III поколения лерканидипина

А.А.Кириченко
ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Резюме
Рассмотрены особенности фармакокинетики дигидропиридинов III поколения (фармакокинетика, контролируемая мембраной). Сравнительные исследования показали наряду с большой продолжительностью действия высокую эффективность, не уступающую действию основных групп антигипертензивных препаратов. Для лерканидипина доказано нефропротективное действие, сопоставимое с таковым ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Показана лучшая переносимость и безопасность в сравнении с антагонистами кальция II поколения.
Ключевые слова: *артериальная гипертензия, амлодипин, лацидипин, лерканидипин, антагонисты кальция.*

Real and potential benefits of third-generation calcium antagonists
AAKirichenko

Summary
The paper considers the specific features of the pharmacokinetics of third-generation dihydropyridines (membrane-controlled pharmacokinetics). Comparative trials have shown their longer action and high efficacy, which are highly competitive with those of major groups of antihypertensive drugs. Lercanidipine proved to have the nephroprotective activity comparable with that of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. They have been demonstrated to have a better tolerance and safety than second-generation calcium antagonists.
Key words: *arterial hypertension, amplodipine, lacidipine, lercanidipine, calcium antagonists*

Сведения об авторе
Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ГБОУ ДПО РМАПО

Наиболее значимые отрицательные свойства короткодействующих дигидропиридинов объясняются быстрым началом и небольшой продолжительностью действия, что требует неоднократного приема препаратов в течение суток и может сопровождаться колебаниями артериального давления – АД (суточная кривая АД – как зубья пилы) и рефлекторной нейрогуморальной активацией [1]. Эти моменты заслуживают особого внимания, так как тахикардия и вариабельность АД являются независимыми факторами риска развития/прогрессирования осложнений артериальной гипертензии (АГ).

Некоторые из этих недостатков частично преодолены у антагонистов кальция (АК) II поколения, но и их фармакокинетические и фармакодинамические характеристики еще далеки от идеала. Так, при однократном назначении в течение суток имеется неравномерность антигипертензивного действия с возможным чрезмерным снижением АД в период максимального действия (максимальный эффект) и недостаточным – к исходу суток (остаточный эффект). Эти колебания АД могут сопровождаться периодической активацией симпатической нервной системы.

Поэтому при разработке новых АК основными требованиями были равномерное высвобождение активного вещества, стабильное антигипертензивное действие продолжительностью не менее 24 ч, а также улучшение органопротективных характеристик и повышение безопасности в группе высокого риска.

Прототипом АК III поколения стал амлодипин. Время наступления эффекта – 2–4 ч. Период полувыведения составляет 35–50 ч. При АГ разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч. Антигипертензивное действие амлодипина развивается постепенно без резкого начального снижения АД. Он не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает значительного рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает неблагоприятных влияний на обмен веществ и липиды плазмы.

Вслед за амлодипином в 1990-е годы XX в. были синтезированы два препарата со сверхдлительным антигипертензивным действием, что позволило отнести их к АК III поколения: лацидипин и лерканидипин [2–5].

Лацидипин после приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, в значительной степени подвергаясь метаболизму при первом прохождении через печень (биодоступность составляет приблизительно 10%). Период полувыведения лацидипина значительно короче, чем у амлодипина, и составляет 13–19 ч. Антигипертензивный эффект проявляется после нескольких дней терапии и постепенно нарастает в течение 3–4 недель [6]. По данным суточного мониторирования АД, отношение остаточного эффекта к наибольшему эффекту в дозе 2–6 мг/сут составляет 78–89% для систолического АД и 79–94% для диастолического АД [7].

Лерканидипин после приема внутрь всасывается быстро, биодоступность составляет около 10%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1,5–3 ч после приема. Период полувыведения составляет 8–10 ч. Снижение АД после первого приема лерканидипина наблюдается через несколько дней, антигипертензивный эффект постепенно нарастает в течение 4–8 нед. Продолжительность действия препарата сохраняется в течение 30–40 ч после последнего приема [8, 9].

Сверхдлительное антигипертензивное действие является отличительной особенностью амлодипина, лацидипина и лерканидипина, однако физико-химические и фармакокинетические механизмы этого действия различны у этих антагонистов III поколения [2, 4, 5, 10–12].

Длительность действия амлодипина, как и АК I поколения, определяется его содержанием в плазме (период полужизни в плазме крови 35–50 ч). Он медленно проникает в липидный бислой клеточных мембран, что объясняет постепенное начало антигипертензивного действия [11].

Строение высоколипофильной молекулы лацидипина позволяет ей глубоко проникать в липидный слой мембраны клетки, образуя депо препарата [5, 13]. Постепенно высвобождаясь из депо, лацидипин устойчиво связывается с рецептором медленного кальциевого канала.

Липофильность лерканидипина значительно превышает таковую других АК. Он глубоко проникает в липидный бислой клеточных мембран, где накапливается в высоких концентрациях, образуя своего рода депо, и оттуда постепенно диффундирует в просвет кальциевого канала. Этим объясняется постепенное начало и длительность его антигипертензивного действия. Содержание лерканидипина в клеточных мембранах в 10–15 раз выше, чем амлодипина. Именно высокое накопление лерканидипина в клеточных мембранах определяет особенности фармакокинетики, отличающие их от других блокаторов кальциевых каналов (БКК), – так называемая фармакокинетика, контролируемая мембраной. При этом фармакологическая активность препаратов определяется не содержанием в плазме, а содержанием препарата в сосудистой стенке, в которой они могут сохраняться достаточно долго. Находясь в мембранных структурах, они постепенно взаимодействуют с кальциевыми каналами артериальных гладкомышечных клеток [14]. Высокий мембранный коэффициент распределения обеспечивает наиболее плавное начало и самую высокую продолжительность действия [14, 15].

Благодаря плавному развитию антигипертензивного действия на фоне приема лерканидипина, для них не характерны активация симпатоадреналовой системы и увеличение ЧСС.

АК III поколения отличаются высокой тканевой селективностью к медленным кальциевым каналам гладкомышечных клеток сосудов по сравнению с кальциевыми каналами миокарда, благодаря которой практически не оказывают влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость. Наибольшей вазоселективностью обладает лерканидипин – 730:1, у лацидипина она составляет 193:1, у амлодипина – 95:1, тогда как у фелодипина – 6:1, а у нитрендипина – 3:1 [16]. То есть в терапевтических дозах лерканидипин действует на кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов и не влияет на кальциевые каналы в сердечной мышце, что не приводит к нарушению процессов возбуждения и сокращения миокарда. В соответствии с вазоселективностью, лерканидипин проявляет менее выраженную отрицательную инотропную активность, чем даже лацидипин и амлодипин [16]. Благодаря высокой вазоселективности и минимальному кардиодепрессивному действию лерканидипин можно считать наиболее безопасным АК для лечения АГ или стенокардии у больных с систолической дисфункцией левого желудочка.

Сопоставление эффективности АК III поколения в целом ряде сравнительных исследований показало, что их антигипертензивное действие по крайней мере не уступает нифедипину замедленного высвобождения (SR) в дозе 20–40 мг 2 раза в день [17–19], атенололу в дозе 100 мг/сут [20], эналаприлу в дозе 20 мг/сут [21]. фелодипину в дозе 10–20 мг/сут [22] и верапамилу SR в дозе 240 мг/сут [23].

Хорошая долгосрочная переносимость и безопасность препаратов III поколения была установлена для амлодипина в исследовании PRAISE (Prospective Randomised Amlodipine Survival Evaluation) [24] в подгруппе пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (больных с застойной сердечной недостаточностью) и для лацидипина – при общей оценке данных по безопасности у большой группы пациентов.

АК III поколения рекомендуют для лечения пожилых пациентов с систолической АГ, со стенокардией, заболеваниями периферических сосудов, сахарным диабетом (СД) типа 1 и 2. Они имеют преимущества перед другими антигипертензивными препаратами в снижении частоты возникновения инсультов у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ и демонстрируют высокую эффективность и хорошую переносимость при комбинированном назначении с β-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ [25, 26].

Эффективность лерканидипина продемонстрирована у пожилых пациентов (средний возраст – 66,7 года) с изолированной систолической АГ: применение этого препарата в суточной дозе 10 или 20 мг через 8 нед привело к значимому (по сравнению с плацебо) снижению АД на 32 мм рт. ст. [25].

Анализ эффективности современных антигипертензивных лекарственных средств предусматривает не только их способность в должной мере контролировать уровень АД, но и возможность улучшить функциональное и структурное состояние органов-мишеней.

После 6 мес регулярной антигипертензивной терапии лерканидипином на фоне нормализации АД отмечено значительное улучшение состояния микроциркуляции: нормализация диаметра и увеличение числа функциони-

рующих капилляров, уменьшение выраженности агрегации и восстановление нормальной скорости движения эритроцитов. Влияние антигипертензивной терапии на улучшение функционирования микроциркуляторного русла не зависело от длительности АГ и возраста пациентов. На фоне антигипертензивной терапии и достижения целевых значений АД параметры микроциркуляции приблизились к показателям сопоставимой по возрасту группы лиц с нормальным уровнем АД.

На фоне более стабильного снижения АД и отсутствия активации симпатоадреналовой системы у АК III поколения улучшилась способность подвергать обратному развитию гипертрофию миокарда левого желудочка у больных АГ. Этот эффект был столь же выражен, как на фоне терапии блокатором рецепторов ангиотензина (БРА) 1-го типа лозартаном [27] и ИАПФ эналаприлом [28].

Лерканидипин обладает наилучшими среди АК нефропротективными свойствами.

Хорошо известно, что снижение АД вне зависимости от класса антигипертензивного препарата замедляет прогрессирование патологии почек [29–31]. В ходе крупного исследования AASK (African American Study Kidney Disease), показано, что у больных АГ без СД скорость прогрессирования нарушений азотовыделительной функции почек определяется в первую очередь величиной гипотензивного эффекта. Замедление снижения скорости клубочковой фильтрации наблюдалось на фоне лечения препаратами разных классов при условии адекватного контроля уровня АД. Повторные биопсии продемонстрировали возможность обратного развития структурных изменений в почках на фоне стойкой нормализации АД.

Кроме того, показано, что ИАПФ и БРА обладают дополнительным нефропротективным эффектом, независимо от их антигипертензивного действия [15, 32–37]. Назначение ИАПФ приводит к достоверно более отдаленному наступлению «почечной смерти» (диализ или трансплантация почек) как при диабетической нефропатии, так и при АГ с протеинурией без СД (исследование GISEN). Такие значимые эффекты ИАПФ на замедление прогрессирования функции почек обусловлены тем, что они воздействуют практически на все основные факторы прогрессирования поражения почек, а именно:

- на системную гипертензию;
- внутриклубочковую гипертензию;
- уменьшают протеинурию;
- воздействуют на замедление процессов тубулоинтерстициального некроза (нефросклероза).

Наиболее важным в действии ИАПФ принято считать ослабление эффекта циркулирующего ангиотензина II на эфферентные артериолы.

Результаты исследования INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) позволяют предположить, что антигипертензивная терапия АК также обладает ренопротективным эффектом [38]. С другой стороны, в ряде исследований с использованием АК амлодипина, несмотря на высокую антигипертензивную эффективность, не было отмечено нефропротективного эффекта у больных с диабетической и недиабетической патологией почек [39–41].

Неоднозначное действие АК на почечную функцию объясняют их влиянием на сосуды почек, так как они преимущественно расширяют афферентные клубочковые артериолы. Это не способствует устранению клубочковой гипертензии – ведущему механизму протективного действия ИАПФ и БРА [42].

В то же время есть сообщения о том, что лерканидипин, обладающий высокой липофильностью, расширяет эфферентные артериолы у крыс со спонтанной АГ [43]. Гипотеза, предполагающая наличие у лерканидипина нефропротективного действия, нашла поддержку в результатах двух клинических исследований: ZAFRA, продемонстрировавшего снижение выраженности протеинурии и повышение клиренса креатинина на фоне добавления к

терапии ИАПФ (63,4%) или БРА (36,6%) у пациентов с АГ и хронической почечной недостаточностью лерканидипина, и DIAL, показавшего достоверное и практически одинаковое снижение скорости экскреции альбумина при сопоставление эффективности терапии лерканидипином (10–20 мг/сут) или рамиприлом (5–10 мг/сут) в течение 12 мес у пациентов с АГ и СД типа 2 с наличием микроальбуминурии. Предполагается, что нефропротективное действие может быть связано с его прямым действием на эфферентные артериолы, обеспечивающим баланс пре- и постгломерулярной дилатации [44, 45].

Важным аспектом применения АК III поколения представляется их специфический антиатеросклеротический эффект. Экспериментальные данные, а затем и результаты широкомасштабного рандомизированного контролируемого исследования ELSA (European Lacidipine Study in Atherosclerosis) показали, что лацидипин оказывает антиатеросклеротический эффект. Возможно, это свойство препарата реализуется за счет антиоксидантного действия, угнетения эндотелина и других механизмов атерогенеза.

По данным исследования ELSA, где сравнивалось влияние лацидипина и атенолола на прогрессирование атеросклероза, скорость увеличения толщины оболочек интимы–медиа (ТИМ) в области бифуркации общей сонной артерии на фоне терапии лацидипином составила 0,009 мм в год и была на 40% ниже, чем при лечении атенололом. Более выраженный эффект лацидипина в отношении ТИМ в области бифуркации общей сонной артерии – наиболее уязвимого места с точки зрения развития атеросклеротических бляшек – подтверждает правомочность интерпретации регресса ТИМ сонных артерий как проявления антисклеротических свойств лацидипина, а не как следствия регресса гипертрофии сосудистой стенки в ответ на снижение АД. Сопоставимая антигипертензивная эффективность атенолола и лацидипина позволяет рассматривать антиатерогенное действие лацидипина как эффект, не зависящий от снижения АД. Эти данные являются подтверждением результатов экспериментальных исследований, в которых был показан антисклеротический эффект препарата в дозах меньших, чем антигипертензивные [46].

Лерканидипин также обладает потенциальными антиатерогенными эффектами, которые, как считают, не зависят от его антигипертензивной эффективности. В условиях эксперимента продемонстрированы его антипролиферативные свойства и способность уменьшать выраженность атеросклеротических поражений [46]. В клиническом исследовании при лечении пациентов с СД типа 2 установлена его антиоксидантная активность [47].

Сравнительные клинические исследования свидетельствуют о том, что терапия лерканидипином так же эффективна, как терапия другими БКК последнего поколения. Однако антигипертензивная эффективность некоторых препаратов не всегда сочетается с хорошим профилем переносимости, что особенно актуально при лечении пожилых пациентов, страдающих АГ. Поэтому сведения о переносимости антигипертензивных препаратов чрезвычайно важны.

В клинических испытаниях АК III поколения продемонстрировали хорошую переносимость. Наиболее частые нежелательные побочные эффекты были обусловлены вазодилатацией.

В двух крупных исследованиях, включающих 9059 [48] и 7046 [49] пациентов с мягкой и умеренной АГ, побочные эффекты на фоне терапии лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут наблюдали в 1,6 и 6,5% случаев. Среди нежелательных эффектов наиболее частыми были головные боли, приливы, отек лодыжек.

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

Имеющиеся данные свидетельствуют и о хорошей переносимости лерканидипина у пожилых пациентов. Частота побочных эффектов у этой категории больных АГ была одинакова на фоне приема 10 мг (7,1–11,2%) и 20 мг (8,3–11,1%) лерканидипина в сутки [50–52]. Важно, что в проведенных клинических исследованиях лерканидипин не вызывал увеличения ЧСС и не было отмечено негативного влияния лерканидипина на параметры электрокардиограммы. У больных со стенокардией он не вызывает увеличения числа сердечных сокращений или двойного произведения (ЧСС × АД), как в покое, так и при физической нагрузке [53].

В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании COHORT проанализированы эффективность и переносимость амлодипина, лацидипина и лерканидипина при длительном лечении (от 6 мес до 2 лет) у 828 пожилых лиц [54]. Наиболее выраженное различие отмечено в развитии частого неблагоприятного действия дигидропиридинов – отеков нижних конечностей, по-видимому, связанных с артериальной дилатацией, повышением интракапиллярного давления и поступлением жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстиций. У пациентов, получавших амлодипин, значительно чаще развивались периферические отеки (19%), и они чаще преждевременно прекращали терапию из-за их появления (8,5%) по сравнению с получавшими лерканидипин (9 и 2,1%) или лацидипин (4 и 1,4%). В большинстве случаев отеки наблюдались в первые 6 мес, но различия между препаратами по частоте возникновения отеков стали очевидны уже в начале лечения.

О лучшей переносимости лерканидипина по сравнению с некоторыми БКК свидетельствуют и результаты другого исследования, в котором у пациентов наблюдались нежелательные побочные реакции на фоне приема дигидропиридиновых АК (амлодипина, нифедипина GITS, фелодипина или нитрендипина). После перевода этих пациентов на терапию 10 или 20 мг/сут лерканидипина через 1 мес частота возникновения отеков снизилась на 46%, частота возникновения приливов, головной боли, высыпаний – более чем на 50%. При возвращении к лечению другими БКК частота побочных эффектов возвращалась к исходному уровню [55].

Представленные результаты исследований позволяют считать, что АК III поколения так же эффективны, как и другие современные антигипертензивные препараты. Благодаря высокой липофильности и сосудистой селективности они способны обеспечивать постепенно развивающийся и продолжительный антигипертензивный эффект, что позволяет с успехом применять их у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Соблюдение режима лечения при использовании антигипертензивных препаратов – один из главных факторов в достижении целевого уровня АД. Амлодипин, лацидипин и лерканидипин обладают хорошей переносимостью, большой продолжительностью действия, позволяющей принимать препарат 1 раз в сутки. Это важные предпосылки соблюдения режима лечения и увеличения числа больных с достигнутым целевым АД при долгосрочной антигипертензивной терапии.

Литература

1. Leenen FHH. Clinical relevance of 24 hour blood pressure control by 1,4-dihydropyridines. Am J Hypertens 1996; 9: S97–S104.
2. Epstein M. Role of a third generation calcium antagonists in the management of hypertension. Drugs 1999; 57 (Suppl. 1): 1–10.
3. McClellan KJ, Jarvis B. Lercanidipine. A review of its use in hypertension. Drugs 2000; 60 (5): 1123–40.
4. Van Zweiten PA, Pfaffendorf M. Similarities and differences between calcium antagonists: Pharmacological aspects. J Hypertens 1993; 11 (Suppl. 1): S3–S11.
5. Van Zweiten PA, Pfaffendorf M. Pharmacology of dihydropyridine calcium antagonists; Relatiomship between lipophilicity and pharmacodynamic response. J Hypertens 1993; 11 (Suppl. 6): S3–S11.

6. Sranchez M, Sobrino J, Ribera L et al. Long-acting lacidipine versus short-acting nifedipine in the treatment of asymptomatic acute blood pressure increase. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 33: 479–84.
7. Heber ME, Broadhurst PA, Bridgen GS et al. Effectiveness of the once-daily calcium antagonists, lacidipine, in controlling 24-hour ambulatory blood pressure. Am J Cardiol 1990; 66: 1228–32.
8. Gasser R, Koppel H, Klein W. Lercanidipine, a new third generation Ca-antagonist in the treatment of hypertension. J Clin Basic Cardiol 1999; 2: 169–74.
9. Leonardi A, Poggesi E, Tiiddei C et al. In vitro calcium antagonist activity of lercanidipine and its enantiomers. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 1): S10–S18.
10. Triggle DJ. Mechanisms of action of calcium channel antagonists. In: Calcium antagonists in clinical medicine. Ed. by M.Epstein. Philadelphia, 1998: pp. 1–26.
11. Nayler WG. Amlodipine. Berlin, 1995: p. 1–273.
12. Herbette LG, Vecchiarelli M, Leonardi A. Lercanidipine: Short plasma half-life, long duration of action. J Cardiovascul Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 1): S19–S24.
13. Herbette LG, Gaviraghi G, Tulenko T et al. Molecular interaction between lacidipine and biological membranes. J Hypertens 1993; 11 (Suppl. 1): S13–S19.
14. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. N Engl J Med 1999; 341: 1447–57.
15. Specchia G, Saccaggi SP, Ghezzi C. Cardiovascular safety of lercanidipine in patients with angina pectoris: a review of six randomized clinical trials. Curr Ther Res 2001; 62: 3–15.
16. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A et al. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. J Pharm Pharmacol 1999; 51: 709–14.
17. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 2): S31–5.
18. Leonetti G, Salvi S. A long-term study comparing lacidipine and nifedipine SR in hypertensive patients: safety data. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 23 (Suppl. 5): S108–S110.
19. Lombardo D, Raimondi F. Efficacy and safety evaluation of lacidipine compared with amlodipine in mild-to-moderate hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 23 (Suppl. 5): S98–S100.
20. United Kingdom Lacidipine Study Group. A double-blind comparison of the efficacy and safety of lacidipine with atenolol in the treatment of essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 17 (Suppl. 4): S27–S30.
21. Guedon J, Herrero G, Salvi S. Assessment of lacidipine, a new long-acting 1,4 dihydropyridine calcium antagonist, for the primary care of elderly hypertensive patients. Cardiol Eld 1993; 1: 141–8.
22. Romito R, Pansini MI, Perticone F et al. Comparative effect of lercandipine, felodipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercandipine in Adults (LEAD) study. J Clin Hypertens 2003; 5 (4): 249–53.
23. Cavallini A, Terzi G. Effects of antihypertensive therapy with lercanidipine and verapamil on cardiac electrical activity in patients with hypertension: a randomized, double-blind pilot study. Curr Ther Res 2000; 61 (7): 477–87.
24. Packer M, O'Connor M, Ghali JK et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 335: 1107–14.
25. Barbagallo M, Barbagallo Sangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. Aging Clin Exp Res 2000; 12 (5): 375–9.
26. Kizer IR, Kimmel SE. Epidemiologic review of calcium channel blocker drugs. Arch Intern Med 2001; 161: 1145–58.
27. Fogari R, Mugellini A, Corradi L et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients [abstract no. P1.191]. J Hypertens 2000; 18 (Suppl. 2): S65.
28. S'anchez A, Sayans R, Alvarez JL et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril [abstract no. 12]. Fourth European Meeting on Calcium Antagonists, 1999, oct 27–29. Amsterdam.
29. Peterson JE, Adler S, Burkart LM et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: the odification of diet in renal disease study. Ann Intern Med 1995; 123: 754–62.
30. Toto RD, Mitchell NC, Smith RO. «Strict» blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive ephrosclerosis. Kidney Int 1995; 48: 851–9.
31. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemrnelder MH et al. Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: a metaanalysis of comparative trials. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1963–74.
32. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nuti M et al. Heterogenous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. J Hypertens 2003; 21: 1969–73.
33. Cavallini A, Terzi G. Effects of antihypertensive therapy with lercanidipine and verapamil on cardiac electrical activity in patients with hypertension: a randomized, double-blind pilot study. Curr Ther Res 2000; 61 (7): 477–87.
34. Macchiarulo C, Pieri R, Mitolo DC et al. Antihypertensive effects of six calcium antagonists: evidence from Fourier analysis of 24-hour ambulatory blood pressure recordings. Curr Ther Res 2001; 62 (4): 236–53.
35. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomized, parallel group study. Curr Ther Res Clin Exp 2000; 61: 850–62.
36. Paterna S, Licata A, Arnone S et al. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment for severe essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 2): S50–3.
37. Barbagallo M, Barbagallo Sangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. Aging Clin Exp Res 2000; 12 (5): 375–9.
38. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366–72.
39. Lewis E, Huncksicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensinreceptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851–60.
40. Parving III-I, Lehnert I-I, Brochner-Mortenscn I et al. For the study group Irbesartun in patients with type 2 diabetes and microalbumlnuria. N Engl J Med 2001; 345: 870–8.
41. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 2719–28.
42. Epstein M. Calcium antagonists and renal protection: emerging perspectives. J Hypertens 1998; J8 (Suppl. 4): S17–25.
43. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 2000; 35: 775–9.
44. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonists on the progression of renal disease: the nephross study. Nephrol Dial Transplant 2001; J6: 2158–66.
45. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Лерканидипин у пациентов с хронической почечной недостаточностью: исследование ZAFRA. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 9 (4): 81–7.
46. Soma MR, Natali M, Donetti E et al. Effect of lercanidipine its (R)-enantiomer on atherosclerotic lesions induced in hypercholesterolemic rabbits. Br J Pharmacol 1998; 125: 1471–6.
47. Lozano JV, Sanchis C, Llisterri JL. Efficacy of lercanidipine in poorly controlled hypertensive patients who follow a home blood pressure measurement training program [abstract no. R190]. J Hypertens 2002; 20 (Suppl. 4): S376.
48. Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. Blood Press 2002; 11 (2): 95–100.
49. Schwinger RHG, Schmidt-Mertens A. The new lipophillic calcium channel blocker lercanidipine combines high antihypertensive efficacy with low side effects [abstract no. P1–7]. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127 (Suppl. 1): S13.
50. Romito R, Pansini MI, Perticone F et al. Comparative effect of lercandipine, felodipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercandipine in Adults (LEAD) study. J Clin Hypertens 2003; 5 (4): 249–53.
51. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison to and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in a double blind controlled study. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl. 2): S26–30.
52. Barbagallo M, Barbagallo Sangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. Aging Clin Exp Res 2000; 12 (5): 375–9.
53. Acanfora D, Gheorgiade M, Rotiroti D et al. Acute dose-response, double-blind, placebo-controlled pilot study of Iercanidipine in patients with angina pectoris. Curr Ther Res 2000; 61: 255–65.
54. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC et al. Tolerability of longterm treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Am J Hypertens 2002; 15 (11): 932–40.
55. Borghi C, Prandin MG, Dormi A et al. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. Blood Press 2003; 12 (Suppl. 1): 1–8.

Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика

О.Г.Компаниец[1], Е.Е.Аверин[2]
[1]Кубанский государственный медицинский университет;
[2]ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ, Москва

Резюме
Реорганизация системы лекарственного обеспечения является одной из важнейших составных частей реформы российского здравоохранения. Фармакоэпидемиология является одним из разделов клинической фармакологии, изучающей результаты применения и действия лекарственных средств на больших группах. Целью исследования был фармакоэпидемиологический анализ объема и обоснованности назначения диуретической терапии пациентам с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в условиях реальной клинической практики. Проведен сравнительный ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ назначения диуретиков в условиях стационара по данным источников первичной медицинской документации за 2010–2012 гг. – сплошная выборка историй болезни в больницах краевого центра и центральных районных больницах Краснодарского края (435 пациентов).
Результаты нашего исследования показали активное и соответствующее рекомендательным документам использование диуретиков врачами практического здравоохранения. Не зафиксировано назначение диуретиков вне показаний и при наличии противопоказаний, не выявлено превышения доз и нерациональных комбинаций. Положительным можно считать увеличение активности назначения торасемида в связи с возможностью влияния этого препарата на прогноз заболевания, который может реализовываться за счет антиальдостеронового эффекта, и влияние на депозицию коллагена. Анализ современных отечественных и зарубежных рекомендаций по гипертонической болезни (ГБ) и ХСН, а также данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что использование диуретиков является устойчивой долговременной тенденцией в фармакотерапии кардиальной патологии. В связи с этим необходимо продолжить работу по оценке качества назначения этой клинико-фармакологической группы препаратов, повысить информированность врачей о клинических ситуациях с необходимостью подключения спиронолактона и ацетазоламида, а также о новом показании, особенностях назначения торасемида при ХСН, ГБ, что отражено в клинических рекомендациях и «Стандарте первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)» Минздрава РФ.
Ключевые слова: *торасемид, диуретики, фармакоэпидемиологический анализ, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия.*

Priorities for choosing diuretics in the treatment of hypertensive disease: Evidence-based medicine, recommendation documents, and real clinical practice
O.G.Kompaniets, E.E.Averin

Summary
Reorganization of the drug supply is one of the most important parts of the Russian health care reform. Pharmacoepidemiology is one of the sections of clinical pharmacology, the study of the results of the application and effects of drugs in large groups. The aim of the study was the analysis of pharmacoepidemiological and validity purpose diuretic therapy in patients with hypertension and chronic heart failure in clinical practice. A comparative analysis of retrospective pharmacoepidemiological diuretic in the hospital according to the sources of primary medical records for 2010-2012. - Continuous sampling histories hospital regional center and district hospitals in Krasnodar Krai (435 patients).
The results of our study showed an active and relevant guidance documents use of diuretics doctors practical medicine. There have been no use of diuretics is the testimony and in the presence of contraindications, revealed no excess doses and irrational combinations. Can be considered a positive increase in the activity of torasemide destination due to the impact of the drug on the prognosis of the disease, which can be realized through antialdosterone effect and influence on depozitsiyu collagen. Analysis of contemporary domestic and foreign recommendations GB and CHF, as well as evidence-based data suggests that the use of diuretics is a stable long-term trends in the pharmacotherapy of cardiac disease, so you need to continue to assess the quality of the clinical use of pharmacological agents, to raise awareness doctors about clinical situations with the need to connect with spironolactone and acetazolamide, as well as a new indication and especially the appointment of torasemide in patients with chronic heart failure, hypertension, as reflected in clinical guidelines and "standards of primary health care workers in essential hypertension (hypertension) "Health Ministry.
Key words: *torasemide, diuretics, analysis of pharmacoepidemiological, chronic heart failure, hypertension.*

Сведения об авторах
Компаниец Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета
Аверин Евгений Евгеньевич – д-р мед. наук, доц. каф. кардиологии ФУВ РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: Averin76@bk.ru

Реорганизация системы лекарственного обеспечения является одной из важнейших составных частей реформы российского здравоохранения. Отказ от бессистемного использования лекарств с недоказанной эффективностью основан на введении новых методических технологий, в частности, использовании данных доказательной медицины, фармакоэпидемиологического и клинико-экономического анализов. Фармакоэпидемиология является одним из разделов клинической фармакологии, изучающей результаты применения и действия лекарственных средств на больших группах. Выводы исследований основаны на сопоставлении использования лекарств в реальной клинической практике с национальными, зарубежными рекомендательными документами, формулярами лекарственных средств [1, 2]. Особого внимания требуют высокозатратные группы лекарственных средств и/или часто применяющиеся в клинической практике при лечении распространенных, социально значимых заболеваний.

Цель исследования

Цель исследования – фармакоэпидемиологический анализ объема и обоснованности назначения диуретической терапии пациентам с гипертонической болезнью (ГБ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в условиях реальной клинической практики.

Методы исследования

Проведен сравнительный ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ назначения диуретиков в условиях стационара, по данным источников первичной

медицинской документации за 2010–2012 гг. В анализ включены данные и результаты, полученные методом сплошной выборки историй болезни в больницах краевого центра и центральных районных больницах (ЦРБ) Краснодарского края (435 пациентов). Проанализированы истории болезни пациентов с ГБ, которым рекомендованы препараты из клинико-фармакологической группы диуретиков. Объем и качество диуретической терапии оценивались в 2 основных группах: 248 пациентов с неосложненной ГБ и 187 пациентов с ГБ и ХСН. В дальнейшем проводился сравнительный субанализ назначений диуретиков врачами краевого центра и районов края.

Результаты исследования и обсуждение

В ЦРБ пациентам с неосложненной ГБ диуретики назначались в 25% случаев, из них индапамид – в 58,3%, гидрохлоротиазид – в 25%, фуросемид – в 16,1%. При этом у 75% пациентов этой группы сопутствующей патологией являлся сахарный диабет, и за исключением 2 пациентов все они принимали индапамид, что является обоснованным с точки зрения метаболической нейтральности и суточного действия по сравнению с фуросемидом и гидрохлоротиазидом. Обращает на себя внимание факт отсутствия в листах назначения торасемида – петлевого диуретика (ПД), имеющего существенные позитивные отличия от своих предшественников по ключевым клинико-фармакологическим характеристикам эффективности и безопасности. Отсутствие торасемида в рекомендациях врачей, вероятно, обосновано тем, что большая часть анализируемой первичной документации датирована 2010–2011 гг., когда торасемид ассоциировался только с показанием отечного синдрома разного генеза.

В настоящее время в субдиуретических дозах (2,5–5 мг/сут) торасемид имеет зарегистрированное показание в лечении эссенциальной артериальной гипертензии (АГ). В многоцентровом проспективном открытом исследовании A.Coca [3] у пациентов с вновь выявленной АГ или не достигших целевых значений артериального давления (АД) на монотерапии недиуретическими препаратами, через 6 мес терапии торасемидом зарегистрировано снижение систолического АД на 22,1 мм рт. ст., а диастолического АД (ДАД) – на 14,1 мм рт. ст. Как показано в ряде работ, торасемид снижает АД не менее эффективно, чем гидрохлоротиазид [4], при этом не оказывая отрицательного влияния на электролитный обмен, обмен глюкозы и липидный спектр крови [4, 5]. В исследовании N.Spannbrucker и соавт. [6] преимущества торасемида выявлены по сравнению с индапамидом, который традиционно считается одним из самых безопасных диуретиков. Эти результаты вкупе с рядом других данных позволили зарегистрировать для торасемида в 2011 г. новое показание – АГ.

В отношении короткодействующих диуретиков (фуросемида и гидрохлоротиазида) анализ историй болезни показал, что во всех случаях они рекомендованы в составе комбинированной терапии с другими антигипертензивными препаратами, обеспечивающими 24-часовой контроль АД. В составе фиксированных комбинаций диуретик получали 25% пациентов. Частота назначения диуретиков в стационарах города сопоставима с ЦРБ – 25,0 и 28,0% соответственно, однако спектр диуретиков, применяющихся при неосложненной ГБ, несколько отличается: отсутствовал в листах назначения фуросемид, назначен индапамид в 30,4%, гидрохлоротиазид – в 69,6%. Преимуществом пользовались фиксированные комбинации – 64,3%, в свободной комбинации диуретики назначены в 35,7%. Прослеживается взаимосвязанность между приоритетом гидрохлоротиазида и доминированием фиксированных комбинаций, так как в настоящее время в спектре фиксированных комбинаций преобладает гидрохлоротиазид. Именно с этим препаратом комбинированы ингибитор ренина, β-адреноблокаторы, сартаны, подавляющая часть ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Как в стационарах города, так и ЦРБ, при неосложненной ГБ не назначался торасемид, по-видимому, это связано с только недавним появлением соответствующего показания к торасемиду и недостаточной информированностью врачей. Для практических врачей особенно интересен факт снижения ДАД до уровня ниже 90 мм рт. ст. у 70–80% больных [7] при использовании торасемида в дозе 2,5–5 мг. В настоящее время хорошо известно, что торасемид не только нормализует АД, но и уменьшает индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), конечный диастолический и систолический диаметр левого желудочка [8, 9]. Е.Е.Авериным показано положительное влияние на ремоделирование: при добавлении к комбинированной терапии больных торасемида (Диувер) через 2 года лечения произошло не только достоверно большее снижение ИММЛЖ, но и изменение типов ремоделирования, выражающееся улучшением геометрии левого желудочка [8].

В группе пациентов, имеющих ГБ, осложненную ХСН, в районах края диуретики рекомендованы 85,4% пациентам: гидрохлоротиазид рекомендован 32,9%, индапамид – 22,9%, фуросемид – 21,4%, торасемид (Диувер) – 8,6%. Рациональность применения ПД, гидрохлоротиазида при ГБ и ХСН с отечным синдромом связана с наличием двух соответствующих показаний: ГБ и отечный синдром разного генеза. В ряде историй болезни, несмотря на записи врачей об объективном статусе пациента и результатах исследований, свидетельствующих о выраженных застойных явлениях, назначался индапамид. Необходимо помнить, что индапамид имеет слабовыраженное диуретическое действие, в инструкции к этому препарату отсутствует показание «отечный синдром» [10]. Общеизвестно, что задержка жидкости в организме является одним из основных симптомов сердечной недостаточности и дегидратационная терапия занимает важное место в лечении подавляющего большинства пациентов с сердечной недостаточностью. В рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО) и Европейского кардиологического общества по тактике ведения пациентов с ХСН в части дегидратационной терапии подчеркивается особая роль обеспечения адекватного диуреза: диуретики показаны всем больным при клинических симптомах, связанных с избыточной задержкой натрия и жидкости в организме, а дегидратационная терапия представляет собой одну из важнейших составляющих лечения ХСН [11, 12]. Очевидно, что диуретики со слабым мочегонным действием (ацетазоламид, индапамид) и отсутствием показания «отечный синдром» не являются препаратами выбора в данной клинической ситуации. Слабые диуретики не обеспечивают целевых уровней диуреза в активной фазе дегидратации (повышение количества выделенной мочи над количеством принятой жидкости должно составлять до 0,5–1 л/сут). Эксперты РКО отмечают, что основой лечения отечного синдрома при ХСН являются ПД. Из них только торасемид замедляет прогрессирование ХСН и улучшает прогноз больных. В крупном исследовании TORIC (TORsemide In Congestive heart failure) получены убедительные данные, указывающие на благоприятное влияние торасемида на течение и исходы ХСН по сравнению с фуросемидом [21]. У пациентов, принимавших торасемид обычной формы высвобождения, общая смертность была ниже на 51,5%, сердечно-сосудистая смертность – на 59,7%, внезапная смертность – на 65,8%, чем у пациентов, принимавших фуросемид. С учетом информации из инструкции к торасемиду режим дозирования позволяет стартовать с 5 мг/сут с постепенным увеличением при необходимости до обычно используемой дозы 20 мг/сут, при хронической болезни почек начальная доза может быть 20 мг/сут [10]. Важно отметить, что торасемид имеет широкий терапевтический диапазон – до 200 мг/сут. Это подчеркивает его высокую безопасность.

Современный подход к комбинированию диуретиков при ХСН актуализирует сочетание ПД и тиазидного диуретика (ТД) уже начиная со II функционального класса (ФК), сопровождающегося признаками застоя. В нашем исследовании комбинацию ТД и ПД получали 22,9% пациентов: гидрохлоротиазид и фуросемид – 8,6%, индапамид и торасемид – 2,9%, индапамид и фуросемид – 7,1%, гипохлоротиазид и торасемид – 4,3%. В качестве дополнения к одному или двум диуретикам у 18,6% пациентов назначен спиронолактон и/или ацетазоламид. У всех пациентов одномоментное назначение двух диуретиков обосновано наличием отечного синдрома. Не зарегистрировано нерациональных комбинаций диуретиков из одной подгруппы. Использовались комбинации ПД и ТД либо подключение к этим группам калийсберегающего. В стационарах города диуретики пациентам с ГБ и ХСН назначены в 83,8% – комбинацию ТД и ПД получали 20,5% пациентов: гидрохлоротиазид и фуросемид – 6,8%, индапамид и торасемид – 3,4%, индапамид и фуросемид – 4,5%, гидрохлоротиазид и торасемид – 5,7%. У пациентов, получающих один диуретик, гидрохлоротиазид рекомендован в 47,7% случаев, индапамид – 10,2%, фуросемид – 8,0%, торасемид – 13,6%. Спиронолактон и/или ацетазоламид в качестве дополнения к одному или двум диуретикам из других подгрупп рекомендован 42% пациентов. Независимо от наличия или отсутствия ХСН в подавляющем большинстве случаев пациентам вместе с диуретиком назначался препарат, снижающий активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что является обоснованным с точки зрения взаимосвязи между снижением объема циркулирующей крови у пациентов с нейрогормональными сдвигами, доминирующими в кардиологическом континууме. В России, как и в других странах, актуализирована регистрация фиксированных комбинаций веществ, блокирующих активность РААС. Блокаторы РААС не только улучшают прогноз, но и предупреждают рефрактерность к диуретикам, в частности, даже малые дозы ИАПФ позволяют преодолевать рефрактерность к мочегонным и постепенно выводить пациентов из критического состояния [13, 14]. К сожалению, отрицательным действием активных диуретиков является гиперактивация РААС, что приводит к «рикошетной» задержке жидкости, и это особенно ярко выражено при применении ПД короткого действия – фуросемида и буметанида 1 раз в день. Повышенная экскреция натрия и воды во время диуреза в часы максимального действия диуретика сменяется задержкой натрия и воды в остальное время суток. Поэтому суточная экскреция натрия и воды может увеличиваться незначительно, если только короткодействующие диуретики не назначаются в высоких дозах или 2 раза в день.

Одним из базовых механизмов феномена «рикошета» является активация РААС, следовательно, целесообразно в создании новых активных диуретиков стремиться избежать этого негативного эффекта, что частично удалось при синтезе торасемида. В отличие от других ПД и ТД торасемид обладает дополнительным положительным эффектом в виде блокады РААС, и отсутствует синдром «рикошета» [15, 16]. Уникальное свойство торасемида блокировать альдостероновые рецепторы [17] стало одним из определяющих в успешности его применения как при ХСН, так и АГ. Авторы исследования комбинированной терапии торасемид/эналаприл по сравнению с комбинацией гидрохлоротиазид/эналаприл связывают более существенное улучшение показателей диастолической функции левого желудочка на фоне первой схемы с антиальдостероновым и соответственным антифиброзным действием торасемида [18]. Интересно отметить, что в большинстве случаев пациентам с ГБ и ХСН врачи начинали лечение с ТД. При II ФК без застоя эксперты рекомендуют торасемид в дозе 2,5–5 мг. Известно, что ФК ХСН улучшался при лечении торасемидом значительно чаще, чем при лечении фуросемидом или другими диуретиками: у 45,8% против 37,2% в группе сравнения. К концу исследования TORIC в группе больных, получавших торасе-

мид, было больше больных с ХСН I ФК (25% против 19%) и меньше больных с ХСН III–IV ФК (14% против 21%), чем в группе сравнения. Кроме того, в соответствии с рекомендациями РКО при II ФК с застоем необходимо подключение спиронолактона, что, как выяснилось, далеко не всегда выполняется в реальной клинической практике. Результаты нашего анализа демонстрируют, что почти в 1/3 случаев пациентам с II ФК с признаками застоя и III–IV ФК ХСН не назначался спиронолактон. В исследовании RALES спиронолактон в дозе 12,5–50 мг снизил риск смерти на 27% при подключении к ИАПФ и β-адреноблокатору [19]. В отношении нивелирования отеков необходимо обратить внимание на их сохранность у многих пациентов на фоне комбинации гидрохлоротиазида с фуросемидом, более 1/3 из них не получали ацетазоламид. Сочетание активных диуретиков с ингибитором карбоангидразы ацетазоламидом 0,25 мг 3 раза в сутки позволяет избежать развития алкалоза, в условиях которого ослабевает действие ТД и ПД. При истощении карбоангидразы через 3–4 дня непрерывного лечения активность ацетазоламида падает, что требует 2-недельного перерыва в приеме [12].

Таким образом, результаты нашего исследования показали достаточно активное и соответствующее рекомендательным документам использование диуретиков врачами практического здравоохранения. Не зафиксировано назначение диуретиков вне показаний и при наличии противопоказаний, не выявлено превышения доз и нерациональных комбинаций. Положительным можно считать увеличение активности назначения торасемида в связи с возможностью влияния этого препарата на прогноз заболевания, который может реализовываться за счет антиальдостеронового эффекта, и влияния на депозицию коллагена. Анализ современных отечественных и зарубежных рекомендаций по ГБ и ХСН, а также данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что использование диуретиков является устойчивой долговременной тенденцией в фармакотерапии кардиальной патологии, поэтому необходимо продолжить работу по оценке качества назначения этой клинико-фармакологической группы препаратов, повысить информированность врачей о клинических ситуациях с необходимостью подключения спиронолактона и ацетазоламида, а также о новом показании и особенностях назначения торасемида при ХСН, ГБ, что отражено в клинических рекомендациях и «Стандарте первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)» Минздрава РФ [20].

Литература

1. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений. Под ред. В.Б.Герасимова, А.Л.Хохлова, О.И.Карпова. М.: Медицина, 2005.

2. International Society for Pharmacoepidemiology (Международное сообщество по фармакоэпидемиологии). http://www.pharmacoepi.org/index.cfm

3. Coca A. Effect of torasemide in monotherapy or associated to other antihypertensive drugs on pulse pressure in essential hypertension. Amer J Hypertens 2002; 15 (113–114a): 231.

4. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in eldery patient: randomized and double-blind study. In: Progress in pharmacology and clinical pharmacology. Gustav-Fischer-Verfag. Stuttgart 1990; 8: 183–209.

5. Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M et al. Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure. Biochem Pharmacol 2007; 23: 143–8.

6. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertention. Drug Res 1988; 38 (1): 190–3.

7. Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Хосева Е.Н. и др. Торасемид – эффективный петлевой диуретик для длительной терапии артериальной гипертензии. Кардиология. 2011; 51 (4): 67–73.

8. Аверин Е.Е. Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка. Журн. сердечная недостаточность. 2012; 13 (3): 158–63.

9. Kasama S. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. Heart 2006; 92: 1434–40.

10. Государственный реестр лекарственных средств. http://grls.rosminzdrav.ru

11. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Europ Heart J 2012; 33: 1787–847.

12. Российское кардиологическое общество. http://www.scardio.ru

13. Гендлин Г.Е., Борисов С.Н., Мелехов А.В. Ингибиторы АПФ и сартаны – современные методы влияния на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2012; 11 (4): 230–4.

14. Оганов Р.Г. Национальные рекомендации. Под ред. Р.Г.Оганова. 3-е изд. М.: Силицея-Полиграф, 2010.

15. Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. Effects of torasemide in left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. Circ J 2003; 67 (5): 384–90.

16. Myller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life. Eur J Heart Fail 2003; 5 (6): 793–801.

17. Fortuno A. The loop diuretic torasemide interferes with endothelin 1 actions in the aorta of hypertensive rats. Nephrol Dial Transplant 2001; 16 (Suppl. 1): 18–21.

18. Bolke T, Achhammer I. Torasemid: review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs Today 1994; 8: 1–28.

19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709–17.

20. Сайт Министерства здравоохранения РФ. http://www.rosminzdrav.ru

21. CosTn J, DTez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002; 4 (4): 507–13.

Антигипертензивная эффективность фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла А и индапамида у пациентов с артериальной гипертонией 2–3-й степени

Т.В.Глухова, С.А.Солгалова, В.В.Алферов
ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава РФ

Резюме
Цель работы: *изучить антигипертензивную эффективность полнодозовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) 2–3-й степени, не получавших регулярную антигипертензивную терапию или не достигших контроля артериального давления (АД) при использовании других антигипертензивных средств.*
Материалы и методы. *В исследование включены 30 больных: 20 (66,6%) мужчин и 10 (33,3%) женщин в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст составил 50,5±7,1 года). АГ 2-й степени зарегистрирована у 28 (93,3%) человек, 3-й степени – у 2 (6,6%) пациентов. Исходный уровень АД (систолического – САД/диастолического – ДАД) по данным офисных измерений был в среднем по группе 169±13,3/100,3±6,9 мм рт. ст. До включения в исследование антигипертензивные препараты получали 25 (83,4%) пациентов, из них комбинированную терапию – 10 (40%); фиксированные комбинации использовались у 2 больных (5%).*
Результаты. *На фоне терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг в целом по группе наблюдалась тенденция к снижению САД и ДАД, начиная со 2-й недели терапии, и к концу 3-го месяца лечения отмечалось достоверное уменьшение САД на 42,4±11,2 мм рт. ст., а ДАД – на 20,1±9,3 мм рт. ст. Целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 96,6% пациентов.*
Заключение. *Применение полнодозовой фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида позволяет повысить эффективность терапии пациентов с АГ 2–3-й степени, не имеющих целевых значений АД.*
Ключевые слова: *фиксированная комбинация, периндоприл аргинин, индапамид, артериальная гипертония.*

Antihypertensive efficacy of a fixed full-dose perindopril A-indapamide combination in patients with grades 2–3 arterial hypertension
T.V.Glukhova, S.A.Solgalova, V.V.Alferov

Summary
Aim: *to study the antihypertensive efficacy of a fixed full-dose perindopril arginine-indapamide combination in patients with grades 2–3 arterial hypertension (AH) who do not receive antihypertensive therapy or those who do not achieve blood pressure (BP) control with other antihypertensive drugs.*
Subjects and methods. *The trial enrolled 30 patients: 20 (66,6%) males and 10 (33,3%) females aged 30 to 60 years (mean age 50,5±7,1 years). Grades 2 and 3 AH was recorded in 28 (93,3%) and 2 (6,6%) patients, respectively. According to office measurements, the baseline BP (systolic BP (SBP)/diastolic BP (DBP) averaged 169±13,3/100,3±6,9 mm Hg in the group. Before included into the trial, 25 (83,4%) patients had taken antihypertensive agents, of them 10 (40%) and 2 (5%) examinees had combination therapy and fixed-dose combinations, respectively.*
Results. *During therapy with a fixed-dosed combination of perindopril arginine 10 mg and indapamide 2,5 mg, there was generally a trend for SBP and DPB to lower at week 2 of therapy and there was a significant reduction in SBP by 42,4±11,2 mm Hg and in DBP by 20,1±9,3 mm Hg by the end of month 3. The goal BP (lower than 140/90 mm Hg) was achieved in 96,6% of the patients.*
Conclusion. *The fixed full-dose perindopril arginine-indapamide combination allows therapeutic efficiency to be enhanced in grades 2–3 AH patients having no target BP values.*
Key words: *fixed-dose combination, perindopril arginine, indapamide, arterial hypertension.*

Сведения об авторах
Глухова Татьяна Вениаминовна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии с курсом диетологии ГБОУ ВПО СтГМУ
Солгалова Светлана Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. медико-социальной экспертизы и реабилитации с курсом гериатрии ГБОУ ВПО СтГМУ. E-mail: Svetlanassa@mail.ru
Алферов Владимир Валентинович – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии с курсом диетологии ГБОУ ВПО СтГМУ

Введение

Артериальная гипертония (АГ) остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения России. В нашей стране официально зарегистрированы более 40 млн больных АГ, и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний стоит на первом месте. Как известно, основная цель лечения пациентов с АГ заключается в максимальном уменьшении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Для достижения этого в первую очередь требуется снижение артериального давления (АД) до целевого уровня [1]. В последние годы в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению АГ наблюдается тенденция к повышению значимости комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) [1–3]. В ряд наиболее предпочтительных комбинаций включено сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с диуретиком, которое, по результатам исследования ПИФАГОР [4], является наиболее популярным и назначаемым среди врачей России.

Фиксированные комбинации периндоприла А с индапамидом [Нолипрел А, Нолипрел А форте, Лаборатории Сервье (Франция)] доказали антигипертензивную эффективность и безопасность, разноплановый органопротективный эффект в виде уменьшения выраженности гипертрофии левого желудочка (исследование PICXEL), микроальбуминурии у пациентов с сахарным диабетом в исследованиях PREMIER, ADVANCE и способности восстанавливать нарушенную эндотелиальную функцию [5, 6–8].

В связи с появлением новой дозировки указанной комбинации (периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг) нами было проведено исследование по оценке его эффективности у больных АГ в лечебных учреждениях г. Ставрополя.

Цель работы: изучить антигипертензивную эффективность полнодозовой лекарственной формы Нолипрела А Би-форте у пациентов с АГ 2–3-й степени, не получавших регулярную АГТ или не достигших контроля АД при использовании других антигипертензивных средств.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 30 больных мужского и женского пола, которые проходили амбулаторное обследование и лечение на базах лечебных учреждений г. Ставрополя. Среди обследованных было 20 (66,6%) мужчин и 10 (33,3%) женщин в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст составил 50,5±7,1 года). АГ 2-й степени тяжести выявлена у 28 (93,3%) человек, меньшую по численности группу составляли пациенты с АГ 3-й степени – 2 (6,6%) человека. Наличие АГ в течение 5 лет зарегистрировано у 13 (43,3%) больных; у 16 (53,3%) продолжительность АГ составила от 5 до 10 лет, более 10 лет – у 1 (3,3%) пациента. Исходный уровень АД (систолического – САД/диастолического – ДАД) по данным офисных измерений был в среднем по группе 169±13,3/100,3±6,9 мм рт. ст. Из наиболее значимых факторов риска имели место нарушения липидного спектра – у 16 (53,3%), увеличение индекса массы тела до 25 и выше – у 29 (96,6%), курение – у 13 (43,3%), малоподвижный образ жизни – у 28 (93,3%) пациентов. Признаки гипертрофии левого желудочка зарегистрированы у 27 (90%) больных.

До включения в исследование 5 (16,6%) больных не имели регулярного лечения по поводу АГ, а большинство пациентов – 25 (83,4%) – получали медикаментозную терапию, не достигнув при этом целевых значений АД. Проводимая у них до начала наблюдения АГТ была разнообразной: 8 (32%) больных принимали ИАПФ; β-блокаторы были назначены 1 (4%), антагонисты кальция – 3 (12%), блокаторы рецепторов ангиотензина 1-го типа – 3 (12%) пациентам. Комбинированную терапию получали 10 (40%) исследуемых, при этом фиксированные комбинации использовались всего у 2 больных (5% случаев).

Критерии включения: в исследование были включены пациенты в возрасте от 30 лет и старше с наличием диагностированной первичной АГ 2–3-й степени и отсутствием контроля АД (САД⩾140/90 и/или ДАД⩾90 мм рт. ст.) на фоне применения других антигипертензивных средств (исключая периндоприл, индапамид) или нерегулярного лечения.

Критерии исключения: непереносимость ИАПФ, участие в любом другом исследовании в течение 30 дней перед набором. Тяжелые сердечно-сосудистые и легочные заболевания, включающие острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ишемическую болезнь сердца (стабильную стенокардию III–IV функционального класса, нестабильную стенокардию), хроническую сердечную недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет типа 2, бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких; хроническую почечную недостаточность, беременность, отек Квинке в анамнезе, двусторонний стеноз почечных артерий.

Дизайн исследования. После предварительного скрининга пациентам, подходящим для исследования согласно критериям включения/исключения и получающим моно- или комбинированную АГТ, но тем не менее не достигшим целевого уровня АД (ниже 140/90 мм рт. ст.), производилась замена получаемых лекарственных средств на прием препарата Нолипрел А Би-форте в дозе 1 таблетка в сутки; пациентам, не принимающим до исследования антигипертензивные препараты регулярно, был назначен Нолипрел А Би-форте в той же дозе.

Методы исследования. Общая продолжительность наблюдения составила 3 мес, в течение которого состоялось 4 визита пациента к врачу с измерением АД по методу Короткова, определением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и оценкой эффективности и переносимости Нолипрела А Би-форте. В начале наблюдения и через 12 нед регистрировались и оценивались результаты электрокардиографии по стандартной методике, данные суточного мониторирования АД (СМАД), а также биохимические показатели уровня глюкозы, калия, креатинина крови.

Рис. 1. Динамика САД, ДАД и ЧСС на фоне терапии фиксированной комбинацией периндоприла А и индапамида.

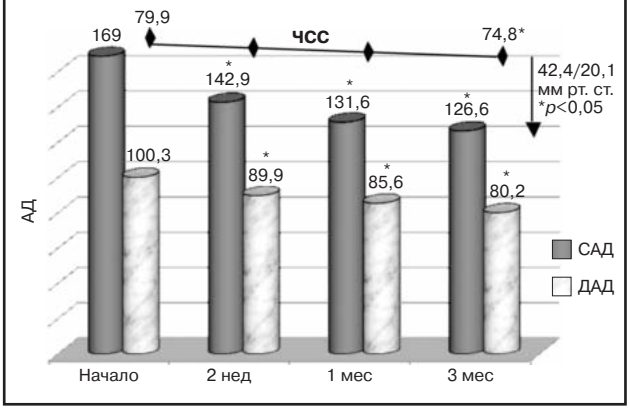


Рис. 2. Динамика показателей среднесуточных значений САД и ДАД на фоне терапии фиксированной комбинацией периндоприла А и индапамида.

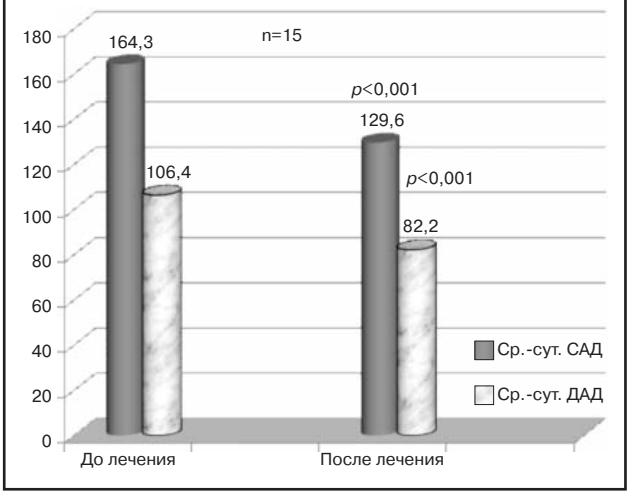
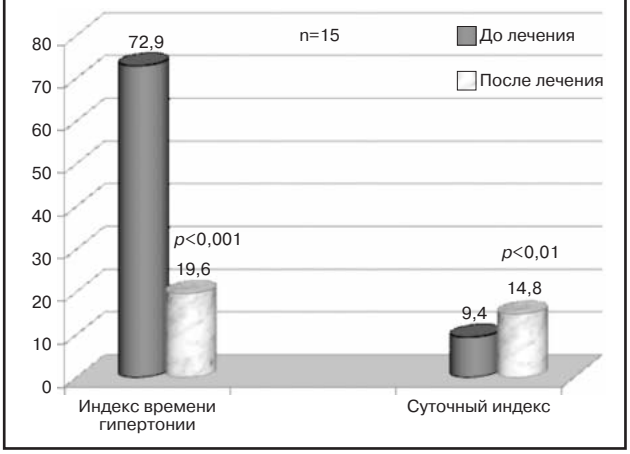


Рис. 3. Динамика показателей индекса времени гипертонии и суточного индекса на фоне терапии фиксированной комбинацией периндоприла А и индапамида.



Статистический анализ. Все статистические показатели анализировали с помощью методов описательной статистики. Для каждого параметра указывали число больных, среднее значение, стандартное отклонение.

Динамика САД и ДАД (и доверительные интервалы) оценивалась в выборке пациентов, выполнивших протокол. Для анализа данных в случае их нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента для парных измерений. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна–Уитни. Рассчитывали процент больных, у которых достигнуто целевое АД, а также ответивших на лечение. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p<0,05$.

Результаты

На фоне терапии Нолипрелом А Би-форте в целом по группе наблюдалась тенденция к снижению САД и ДАД, начиная со 2-й недели терапии, и к концу 3-го месяца лечения отмечалось достоверное уменьшение САД на 42,4±11,2 мм рт. ст., а ДАД – на 20,1±9,3 мм рт. ст. За период исследования зарегистрировано также недостоверное ($p=0,012$) урежение ЧСС с 79,9±9,4 до 74,8±5,3 уд/мин (рис. 1).

Целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 96,6% пациентов.

По данным СМАД через 3 мес исследования среднесуточное САД снизилось на 34,7±4,2 мм рт. ст. ($p<0,001$), среднесуточное ДАД – на 24,2±2,7 мм рт. ст. ($p<0,001$) от исходных значений. Параллельно снижению среднесуточных значений САД и ДАД зарегистрировано достоверное уменьшение показателя нагрузки давлением (индекс времени гипертонии составил 19,6±15,2 против 72,9±18,0; $p<0,001$) с нормализацией его среднего по группе значения в конце наблюдения. В процессе терапии также отмечено в среднем по группе повышение суточного индекса (14,8±4,7 против 9,4±5,4%; $p<0,01$), что свидетельствует о нормализации суточного профиля АД на фоне применения полнодозовой комбинации периндоприла А и индапамида у большинства участников исследования.

Динамика указанных показателей СМАД представлена на рис. 2 и 3.

Применение Нолипрела А Би-форте в процессе 12-недельной терапии привело к дополнительному достоверному снижению САД и ДАД у пациентов, принимающих ИАПФ (на 40,26/17,6 мм рт. ст.), антагонисты кальция (на 45/21,6 мм рт. ст.), БРА (на 33,3/20 мм рт. ст.). Наибольшее дополнительное уменьшение АД при приеме Нолипрела А Би-форте отмечено у пациентов, получавших до исследования комбинированную терапию (на 48,9/21,3 мм рт. ст.).

Важно отметить, что на фоне терапии Нолипрелом А Би-форте не наблюдалось достоверного изменения изучаемых биохимических показателей крови (см. таблицу).

Обсуждение

Проведенное исследование с применением полнодозовой фиксированной комбинации периндоприла арги-

Динамика биохимических показателей крови на фоне терапии фиксированной комбинацией периндоприла А и индапамида

Показатель	Исходно	Через 3 мес	*p*
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,5	5,1±0,4	нд
Калий, ммоль/л	4,3±0,6	4,6±0,5	нд
Креатинин, мкмоль/л	92,2±12,8	87,5±13,6	нд

Примечание: нд – недостоверно.

нина и индапамида продемонстрировало высокую антигипертензивную эффективность данного препарата у пациентов с АГ 2–3-й степени с достоверным снижением САД на 42,4 мм рт. ст. и ДАД на 20,1 мм рт. ст. и достижением целевых уровней АД у 96,6% исследуемых.

При использовании Нолипрела А Би-форте в дозе 1 таблетка в сутки в течение 3 мес отмечалось снижение АД не только у пациентов с АГ, не принимающих до исследования антигипертензивные препараты регулярно, но и у больных, не достигших целевого уровня АД на предшествующей моно- или комбинированной терапии. Дополнительное снижение САД и ДАД наблюдалось независимо от предшествующего назначения антигипертензивных препаратов разных групп, в том числе ИАПФ, что может быть связано с большой продолжительностью действия данного препарата и высоким сродством к циркулирующему и тканевому АПФ одного из его составляющих – периндоприла А. Наибольшее дополнительное уменьшение АД в процессе наблюдения отмечено у пациентов, получавших до исследования комбинированную терапию, что свидетельствует о преимуществах антигипертензивного воздействия именно фиксированных комбинаций.

Известно, что ночная гипертония и недостаточное снижение АД во время сна рассматриваются рядом исследователей в качестве независимых факторов риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка и сердечно-сосудистых осложнений. На фоне проводимой нами терапии отмечено благоприятное влияние изучаемой комбинации на суточные колебания АД со снижением АД в ночное время и формированием у большинства участников исследования суточного профиля АД типа dipper.

Отсутствие достоверных изменений биохимических показателей в процессе лечения свидетельствует о метаболической нейтральности Нолипрела А Би-форте. Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов, показавших отсутствие неблагоприятного влияния комбинации периндоприл А/индапамид на уровень калия, а также показатели углеводного обмена [9, 10].

Анализ предшествующей АГТ свидетельствует о том, что наиболее используемыми в лечении АГ 2–3-й степени в амбулаторной практике были ИАПФ, применяемые в основном в виде монотерапии. Комбинированная терапия, несмотря на отсутствие достижения целевых значений АД, проводилась менее, чем у 1/2 больных, причем преимущественно в виде свободных комбинаций, что не соответствует современным требованиям к терапии АГ.

Заключение

Применение полнодозовой фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида приводит к достоверному снижению АД с достижением его целевого уровня у большинства пациентов с АГ 2–3-й степени. Антигипертензивная активность и безопасность лечения в сочетании с приемом 1 таблетки 1 раз в день позволяют повысить эффективность терапии пациентов с АГ 2–3-й степени, не имеющих целевых значений АД, и избежать полипрагмазии.

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). М., 2010.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–58.
3. 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.
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. Dahlof B, Gosse P, Gueret P et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. J Hypertens 2005; 23: 2063–70.
6. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Groupe. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. Hypertens 2003; 41: 1063–71.
7. Patel A, ADVANCE Collaborative Group et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial Lancet 2007; 370: 828–40.
8. The ADVANCE Collaborative Group; Patel A. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560–72.
9. ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. Diabet Med 2005; 22: 882–8.
10. Beckett N, Peters R, Fletcher A et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–98.

Влияние адреналэктомии на состояние миокарда и артерий у больной артериальной гипертонией при первичном гиперальдостеронизме

З.С.Валиева[1], Н.М.Чихладзе[1], Т.А.Сахнова[1], Е.В.Блинова[1], И.В.Пантелеев[2], М.И.Трипотень[1], Т.В.Балахонова[1], И.Е.Чазова[1]
[1]Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва;
[2]ГБУЗ Городская клиническая больница №36 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме
В последние годы проводятся исследования, свидетельствующие о важной роли альдостерона не только в развитии артериальной гипертонии, но и в формировании сердечно-сосудистых осложнений. Изучается роль альдостерона в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка, фиброзных изменений в миокарде и стенке сонных артерий. В данной статье приводится клиническое наблюдение больной артериальной гипертонией, обусловленной первичным гиперальдостеронизмом. Проанализирована динамика артериального давления, состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, миокарда и каротидных артерий в дооперационном периоде и на протяжении 1 года после успешного удаления альдостеромы надпочечника.
Ключевые слова: *артериальная гипертония, гиперальдостеронизм, гипертрофия миокарда левого желудочка, комплекс интима–медиа, потокзависимая вазодилатация, ортогональная электрокардиография, векторкардиография.*

Effect of adrenalectomy on the condition of the myocardium and arteries in hypertensive patient with primary hyperaldosteronism

Z.S.Valieva, N.M.Chikhladze, T.A.Sakhnova, E.V.Blinova, I.V.Panteleev, M.I.Tripoten, T.V.Balakhonova, I.E.Chazova

Summary
In the last years several studies demonstrated the important role of aldosterone not only in the development of arterial hypertension bur also in the development of cardiovascular complications. Growing investigations have recognized the important role of aldosterone in the development of left ventricular hypertrophy, the myocardial fibrosis and changes in the wall of the carotid arteries. This article provides a clinical case of hypertensive patient with primary hyperaldosteronism. The dynamics of blood pressure, the state of Renin-Angiotensin-Aldosterone System, left ventricular myocardium and carotid arteries were analized in the preoperative period, and in one year follow-up after the successful removal of the aldosteroma.
Key words: *hypertension, hyperaldosteronism, left ventricular hypertrophy, intima–media thickness, flow-dependent vasodilatation, orthogonal electrocardiography, vectorcardiography.*

Сведения об авторах
Валиева Зарина Султановна – аспирант отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: vzarina1v@gmail.com
Чихладзе Новелла Михайловна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
Сахнова Тамара Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
Блинова Елена Валентиновна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
Пантелеев Игорь Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд-нием эндокринной хирургии ГБУЗ №36
Трипотень Мария Ильинична – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
Балахонова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. ультразвуковых методов исследования сосудов отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
Чазова Ирина Евгеньевна – проф., чл.-кор. РАМН, рук. отд. гипертонии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА), обусловленный аденомой (альдостеромой) коры надпочечников, представляет собой вторичную форму артериальной гипертонии (АГ), точная диагностика которой позволяет целенаправленно воздействовать на этиологию заболевания: своевременное хирургическое лечение приводит к устранению симптомов ГА, нормализации артериального давления (АД) и значительному улучшению течения АГ.

При ПГА поражение органов-мишеней обусловлено не только гемодинамическими эффектами АГ, но и собственно специфическим влиянием альдостерона на сердечно-сосудистую систему (ССС).

По результатам исследований последних лет установлена роль альдостерона в развитии фиброзных изменений в миокарде, а также ремоделировании стенки артерий [1, 2]. Длительная гиперсекреция альдостерона при ПГА сопровождается супрессией активности ренина, что позволяет оценить влияние альдостерона на ССС вне зависимости от неблагоприятных эффектов ренин-ангиотензиновой системы. Показано, что при одинаковом уровне АД при ПГА риск сердечно-сосудистых осложнений выше, чем при эссенциальной гипертонии, что дает основание рассматривать альдостерон как серьезный фактор риска возможных осложнений [3].

В немногочисленных клинических исследованиях анализировалась выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), в единичных исследованиях оценивалось состояние каротидных артерий [4]. Однако нередко в представленных результатах отсутствует хирургическая верификация патологии надпочечников, состояние ССС оценивается ретроспективно.

В литературе редко приводятся клинические описания отдельных случаев первичного альдостеронизма с анализом состояния ССС на основе современных методов диагностики, оценкой в динамике выявленных изменений в ближайшие и отдаленные сроки после хирургического лечения.

В представляемом клиническом наблюдении у пациентки с ПГА проанализированы динамика АД, состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), миокарда и каротидных артерий в дооперационном периоде и на протяжении 1 года после успешного удаления альдостеромы надпочечника.

Больная К. 58 лет наблюдается в отделе системных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии им. А.Л.Мясникова с 2009 г. В анамнезе в 1982 г. (в 27 лет) впервые выявлено повышение АД до 150/100 мм рт. ст. во время пребывания на санаторно-курортном лечении. В дальнейшем к врачам не обращалась. В 1988 г. было выявлено опущение правой почки, по поводу чего была прооперирована в том же году. В дальнейшем чувствовала себя удовлетворительно, АД не измеряла, к врачам не обращалась. В 2006 г. (в 53 года) после длительного авиаперелета отметила мышечную слабость, боль в левой половине грудной клетки, в области живота. При обследовании в амбулаторных условиях во время пребывания в Саудовской Аравии выявлена гипокалие-

мия (1,2 ммоль/л), по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости выявлено объемное образование левого надпочечника (размеры не указывались). Назначен верошпирон 100 мг/сут, который К. принимала нерегулярно в последующие 2 года. В 2007 г. в связи с частыми болями в области живота и рвотой амбулаторно проведена гастроскопия, по результатам которой выявлены субатрофический гастрит, стойкий пилороспазм, гастроптоз.

В 2008 г. К. вновь стали беспокоить мышечная слабость, перебои в работе сердца, боли в области сердца без четкой связи с физической нагрузкой, головные боли, никтурия, в связи с чем больная обследовалась по месту жительства в Республике Дагестан. Была выявлена гипокалиемия 1,6–2,2 ммоль/л, при проведении электрокардиографии (ЭКГ) – желудочковая экстрасистолия, по данным ультразвукового исследования почек – объемное образование в проекции левой почки размером 3,9×2,4 см, которое расценивалось как киста.

С учетом АГ 3-й степени, клинических проявлений заболевания не исключалось наличие синдрома Конна, кроме того, был выставлен диагноз «ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения III функционального класса». Назначена терапия: верошпирон 100 мг, амлодипин 10 мг, престариум 8 мг, атенолол 25 мг, однако препараты К. принимала нерегулярно. При амбулаторном обследовании по месту жительства вновь выявлена гипокалиемия 2,2 ммоль/л. Для уточнения диагноза было рекомендовано обследование в НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова. В апреле 2009 г. при поступлении в отдел системных гипертензий НИИ кардиологии К. предъявляла жалобы на мышечную слабость, парестезии пальцев ног и рук, преимущественно в ночное время, никтурию, частые носовые кровотечения, боли в области сердца, возникающие периодически, чаще при повышении АД до 200/120 мм рт. ст., не связанные с физической нагрузкой, длительностью до нескольких суток, не купирующиеся приемом нитроглицерина.

Поступила на терапии амлодипином 5 мг/сут, верошпироном 50 мг/сут, атенололом 50 мг/сут. При осмотре АД на руках в клиностазе и ортостазе: справа и слева – 140/90 мм рт. ст., тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 78–84 уд/мин. В легких дыхание с жестким оттенком, хрипов нет. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологической окраски. Регионарные лимфоузлы не увеличены, периферических отеков нет. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень – у края реберной дуги.

В анализах крови обращало на себя внимание снижение уровня калия в сыворотке крови до 2,9 ммоль/л. В биохимическом анализе крови аланинаминотрансфераза – 16 Ед/л, аспартатаминотрасфераза – 17 Ед/л, триглицериды – 1,41 ммоль/л, холестерин – 5,66 ммоль/л, глюкоза – 5,04 ммоль/л, креатинин – 80 мкмоль/л, билирубин общий – 16,8 мкмоль/л, мочевина – 6,3 ммоль/л, мочевая кислота – 298 мкмоль/л. Общий анализ крови без патологии. Концентрационная функция почек умеренно снижена (относительная плотность мочи 1009–1015), дневной диурез 1330 мл, ночной – 1900 мл, реакция мочи кислая, мочевой осадок не изменен. По результатам МСКТ надпочечников с контрастированием в проекции левого надпочечника выявлена гиподенсная структура размером 3,8×2,4×3 см с четкими ровными контурами. Правый надпочечник без особенностей. Кисты почек. При исследовании показателей РААС с учетом суточного ритма секреции альдостерона (взятие крови в 8.00 и после 4-часовой ходьбы в 12.00) выявлены высокие показатели концентрации альдостерона в плазме крови (КАП) в покое – 2000 пг/мл, после ходьбы – 2000 пг/мл и низкая активность ренина плазмы (АРП) в покое – 0,14 нг/мл/ч, после ходьбы – 0,2 нг/мл/ч, что указывало на наличие гормонально-активной опухоли надпочечника – альдостеромы.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлена ГМЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки – ТМЖП=1,2 см,

Рис. 1. ЭКГ больной К. 58 лет до хирургического лечения: *а* – уровень калия в сыворотке крови – 3,5 ммоль/л; *б* – ЭКГ от 03.06.11 до хирургического лечения. Уровень калия в сыворотке крови – 4,4 ммоль/л; *в* – ЭКГ от 17.11.11, спустя 5 мес после хирургического лечения. Уровень калия в сыворотке крови – 5,0 ммоль/л; *г* – ЭКГ от 22.05.12, спустя 12 мес после хирургического лечения. Уровень калия в сыворотке крови – 5,1 ммоль/л.

толщина задней стенки ЛЖ – ТЗСЛЖ=1,2 см), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ)=277,71 г, нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ 1-го типа (по типу замедленной релаксации). На ЭКГ от 22.04.09 регистрировались синусовый ритм, отклонение электрической оси сердца влево, блокада передней ветви левой ножки предсердно-желудочкового пучка (ось *QRS* – 41°, продолжительность *QRS* – 100 мс). ЭКГ-критерии гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) превышали нормальные значения (корнельское произведение 4180 мм×мс; показатель Соколова–Лайона – 39 мм); рис. 1, *а*.

Однако в соответствии с международными рекомендациями учитывалось, что на фоне блокады передней ветви левой ножки предсердно-желудочкового пучка, которая регистрировалась у нашей пациентки, ЭКГ-критерии ГЛЖ недостаточно надежны [5]. По данным ряда авторов, при наличии блокады передней ветви левой ножки предсердно-желудочкового пучка более надежным ЭКГ-критерием ГЛЖ является сумма зубца *S* в отведении III плюс максимальная сумма (*R*+*S*) в грудном отведении, больше или равная 30 мм [6, 7]. В данном случае этот критерий также был увеличен: $S_{III}+(RV_6+SV_6)=45$ мм. На фоне содержания калия в сыворотке крови 3,5 ммоль/л (прием верошпирона в дозе 100 мг) в отведениях II, III, aVF, $V_2–V_6$ регистрировалась волна *U*, в отведениях $V_3–V_5$ ее амплитуда достигала 1 мм; в отведениях $V_5–V_6$ – косовосходящее снижение сегмента *ST*.

Рис. 2. ВКГ больной К. 58 лет: *а* – от 22.04.09 до хирургического лечения; *б* – от 03.06.11 до хирургического лечения; *в* – от 18.11.11, спустя 5 мес после хирургического лечения.

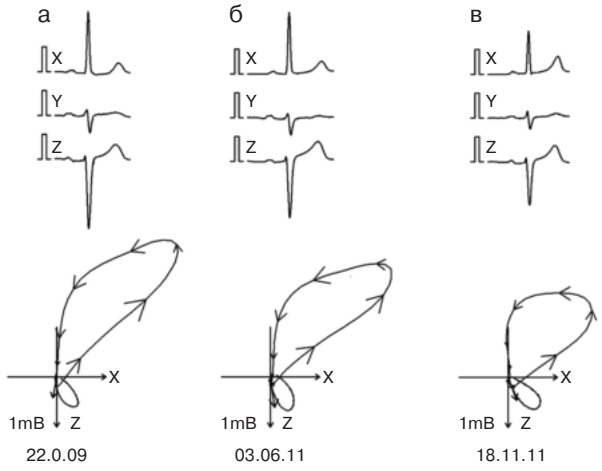
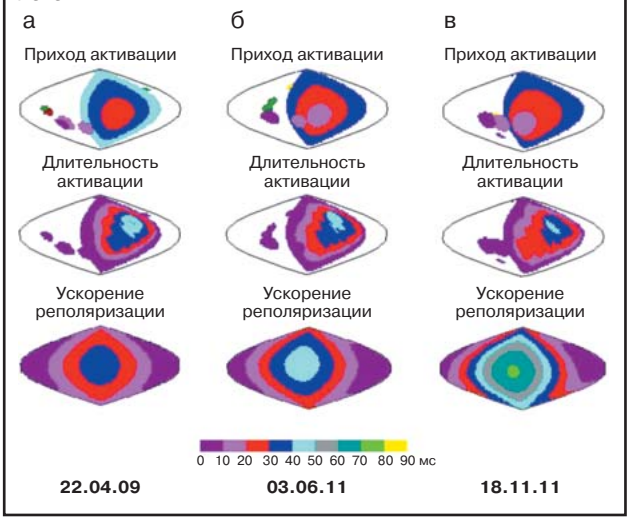


Рис. 3. ДЭКАРТО больной К. 58 лет: *а* – от 22.04.09 до хирургического лечения; *б* – от 03.06.11 до хирургического лечения; *в* – от 18.11.11 спустя 5 мес после хирургического лечения.



Векторкардиографические (ВКГ) критерии ГЛЖ от 22.04.09 значительно превышали нормальные значения (Rx+Sz 5,8 мВ при норме менее 2,7 мВ; *SQRS*xz 3,9 мВ2 при норме менее 1,8 мВ2; угол ϕ – 130° при норме менее 88°) [2]. На дэкартограмме длительности активации наблюдалась значительная область с длительностью более 30 мс, в норме такие значения обычно отсутствуют. На дэкартограмме ускорения реполяризации – значительное уменьшение модуля вектора ускорения (36 мс при норме более 70 мс); рис. 2, *а* и 3, *а*.

По данным ультразвукового дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий при обследовании брахиоцефального ствола, обеих общих, внутренних, наружных сонных артерий, обеих позвоночных и подключичных артерий выявлено утолщение стенки в бифуркации правой общей сонной артерии (толщина комплекса интима–медиа – ТИМ справа 1,1 мм, слева 1,09 мм). При проведении ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии наблюдалось выраженное нарушение гемодинамического аспекта функции эндотелия в виде отрицательного теста (потокзависимая вазодилатация – ПЗВД=-5,2%); рис. 4.

На фоне терапии лацилипилом 4 мг/сут, конкором 2,5 мг/сут (учитывая склонность к тахикардии), верошпироном 150 мг/сут (5-е сутки терапии) уровень калия повысился до 3,8 ммоль/л. АД стабилизировалось на уровне 120/80–130/90 мм рт. ст. По данным суточного мониторирования АД (СМАД), показатели систолического АД (САД) за 24 ч в дневные и ночные часы – 93–119–160 мм рт. ст. и 114–130–150 мм рт. ст. соответственно и диастолического АД (ДАД) – 65–99–110 мм рт. ст. и 78–91–108 мм рт. ст. соответственно.

Коронарный генез болей в грудной клетке был исключен (по данным суточного мониторирования ЭКГ ишемической динамики не выявлено), пациентка проконсультирована неврологом, выявлена полисегментарная дорсопатия с мышечно-тоническим синдромом. В связи с данными анамнеза и жалобами на диспепсические расстройства выполнена гастроскопия, выявлена язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, и пациентка была выписана с рекомендациями проведения хирургического лечения по поводу альдостеромы левого надпочечника после проведения курса эрадикационной терапии.

В последующие 2 года рекомендованную антигипертензивную терапию по месту жительства (Дагестан) К. регулярно не принимала, от рекомендованного оперативного лечения по поводу альдостеромы воздерживалась. Стала отмечать подъемы АД до 200/110 мм рт. ст, усилилась мышечная слабость, уровень калия больная не контролировала. В связи с ухудшением состояния в мае 2011 г. была повторно госпитализирована в отдел системных гипертензий НИИ кардиологии. На протяжении 2 лет до госпитализации нерегулярно принимала терапию верошпироном 75 мг/сут, лацилипилом 2 мг/сут, конкором 2,5 мг/сут. При поступлении сохранялись прежние жалобы. АД – 140/90 мм рт. ст. на обеих руках. Уровень калия – 3,9 ммоль/л (прием верошпирона 100 мг/сут). По данным МСКТ, альдостерома левого надпочечника прежних размеров: 3,8×2,5×3,1см. Сохранялась супрессия АРП при автономной продукции альдостерона (АРП в покое и через 4 ч после ходьбы – 0,2 и 0,6 нг/мл/ч соответственно, КАП в покое и через 4 ч после ходьбы – 3000 и 2000 пг/мл соответственно). На фоне начатой терапии верапамилом 240 мг/сут, верошпироном 150 мг/сут уровень калия – 4,1–4,8 ммоль/л. АД стабилизировалось на уровне 120/80–140/80 мм рт. ст. По данным СМАД, показатели САД за 24 ч в дневные и ночные часы: 101–137–160 мм рт. ст. и 114–130–150 мм рт. ст. соответственно, ДАД: 72–95–110 мм рт. ст. и 78–91–108 мм рт. ст. соответственно. По данным ЭхоКГ сохранялись прежние изменения. На ЭКГ от 03.06.11 (уровень калия 4,4 ммоль/л) регистрируются отклонение электрической оси сердца влево, блокада передней ветви левой ножки предсердно-

желудочкового пучка (ось *QRS* – 41°, продолжительность *QRS* – 100 мс). Корнельское произведение уменьшилось, однако продолжало существенно превышать нормальные значения (3930 мм×мс при норме менее 2440 мм×мс). Показатель Соколова–Лайона оставался высоким (39 мм), как и показатель $S_{III}+(RV_6+SV_6)$=42 мм. Сегмент *ST* приблизился к изолинии, что могло быть связано с нормализацией уровня калия в плазме крови (рис. 1, *б*).

ВКГ-критерии ГЛЖ от 03.06.11 уменьшились, однако продолжали превышать нормальные значения (Rx+Sz 4,9 мВ; *SQRS*xz 3,6 мВ2; угол ϕ – 120°). На дэкартограмме длительности активации сохраняется значительная область с длительностью активации более 30 мс. На дэкартограмме ускорения реполяризации отмечается увеличение модуля вектора ускорения по сравнению с предыдущей съемкой, однако он продолжал оставаться низким (45 мс при норме более 70 мс); рис. 2, *б* и 3, *б*.

В июне 2011 г. пациентке успешно была проведена эндоскопическая левосторонняя адреналэктомия. Подтвержден диагноз «альдостерома». Послеоперационный период протекал без осложнений. Антигипертензивная терапия не требовалась. АД стабилизировалось на уровне 120/80–130/90 мм рт. ст.

При обследовании в отделе системных гипертензий НИИ кардиологии через 5 мес после операции исчезли жалобы, которые больная предъявляла до хирургического лечения, цифры АД составили 110/70–140/80 мм рт. ст. По данным СМАД на фоне отсутствия гипотензивной терапии, САД за 24 ч в дневные и ночные часы: 107–120–148 мм рт. ст. и 108–113–123 мм рт. ст. соответственно, показатели ДАД: 76–89–102 мм рт. ст. и 78–82–89 мм рт. ст. соответственно. Уровень калия в сыворотке крови – 4,4–5,0 ммоль/л. По данным МСКТ надпочечников объемной патологии правого надпочечника, парааортального пространства, в проекции ложа левого надпочечника не выявлено. В анализах крови отмечается нормализация концентрации альдостерона при сохраняющейся низкой активности ренина (АРП в покое и через 4 ч после ходьбы – 0,2 и 0,4 нг/мл/ч соответственно, КАП в покое и через 4 ч после ходьбы – 71,3 и 72,5 пг/мл соответственно). На ЭКГ (рис. 1, *в*) от 17.11.11 исчезли признаки блокады передней ветви левой ножки предсердно-желудочкового пучка (ось *QRS* – 31°, продолжительность *QRS* – 96 мс). Корнельское произведение уменьшилось по сравнению с предыдущей съемкой, однако продолжало превышать нормальные значения (3620 мм×мс при норме менее 2440 мм×мс). Показатель Соколова–Лайона нормализовался (24 мм).

ВКГ-критерии ГЛЖ от 18.11.11 также уменьшились, однако продолжали превышать нормальные значения

Рис. 4. Диаметр плечевой артерии исходно *(а)* и на фоне реактивной гиперемии *(б)* до хирургического лечения. ПЗВД=-5,2%.

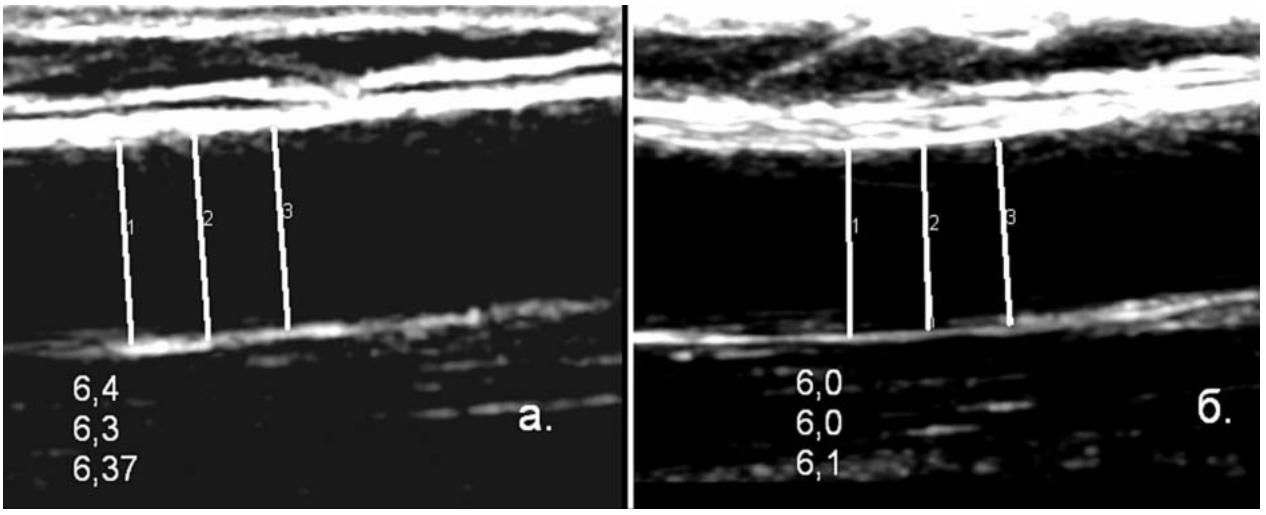
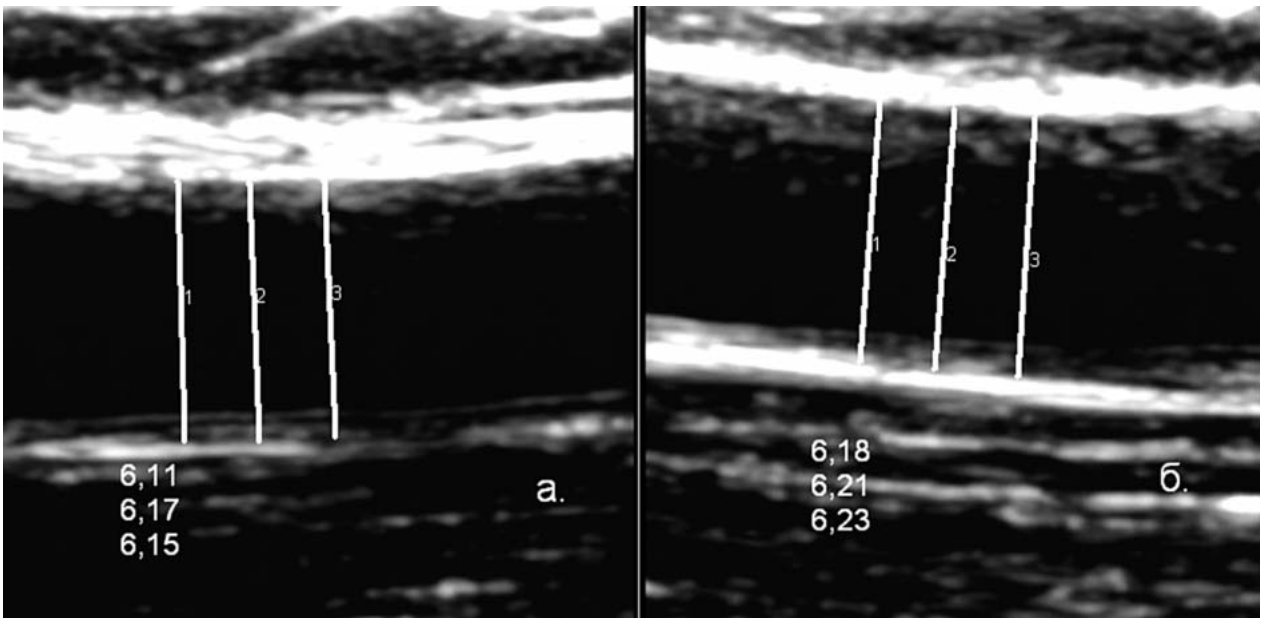


Рис. 5. Диаметр плечевой артерии исходно *(а)* и на фоне реактивной гиперемии *(б)* через 12 мес после хирургического лечения. ПЗВД=1,14%.



(Rx+Sz 3,8 мВ; *SQRS*xz 2,7 мВ2; угол ϕ – 108°). На дэкартограмме длительности активации уменьшилась область с длительностью более 30 мс. Дэкартограмма ускорения реполяризации нормализовалась (модуль вектора ускорения – 71 мс); рис. 2, *в* и 3, *в*.

По данным ЭхоКГ исчезли признаки ГМЛЖ: ТМЖП=1,1 см, ТЗСЛЖ=1,1 см, ИММЛЖ=211,14 г, сохраняется нарушение диастолической функции ЛЖ 1-го типа.

Через 1 год после операции пациентка вновь была госпитализирована в отделение системных гипертензий НИИ кардиологии для динамического наблюдения. Отмечалась нормализация уровня АД (90/70–120/80 мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (64–72 уд/мин). Сохраняется сниженная концентрационная функция почек (относительная плотность мочи – 1013), реакция мочи кислая, мочевой осадок не изменен. По данным СМАД, САД за 24 ч в дневные и ночные часы – 131–111–88 мм рт. ст. и 131–113–103 мм рт. ст. соответственно, показатели ДАД: 92–81–65 мм рт. ст. и 89–82–73 мм рт. ст. соответственно. Уровень калия в сыворотке крови – 5,0–5,5 ммоль/л. Данные МСКТ надпочечников без изменений по сравнению с данными от ноября 2011 г. При исследовании АРП в покое и через 4 ч после ходьбы – 11,4 и 11,6 нг/мл/ч соответственно, КАП в покое и через 4 ч после ходьбы – 17,7 и 50,3 пг/мл соответственно. На ЭКГ от 22.05.12 регистрируется отклонение электрической оси сердца влево. Ось *QRS* – 30°, продолжительность *QRS* – 96 мс. Корнельское произведение уменьшилось по сравнению с предыдущей съемкой, однако продолжает превышать нормальные значения (3360 мм×мс при норме менее 2440 мм×мс). Показатель Соколова–Лайона – в пределах нормы: 26 мм (рис. 1, *г*).

По данным ЭхоКГ, ТМЖП=1,1 см, ТЗСЛЖ=1,0 см, ИММЛЖ=211,10 г, нарушение диастолической функции ЛЖ 1-го типа.

По данным дуплексного сканирования сонных артерий через 1 год выявлено: ТИМ справа равен 0,9 мм, слева – 1,03 мм. ПЗВД=1,14% (рис. 5).

Представленное клиническое наблюдение – пример классического проявления первичного альдостеронизма, обусловленного альдостеромой. В описанном нами случае присутствовали все основные симптомы, составляющие синдром Конна: гиперальдостеронемия, гипокалиемия и соответствующие клинические проявления (мышечная слабость, парестезии, никтурия). Длительность анамнеза АГ на момент 1-го обследования в отделе системных гипертензий НИИ кардиологии составляла 26 лет. Наблюдалось прогрессирующее течение АГ с развитием АГ 3-й степени тяжести и поражение органов-мишеней. При исследовании РААС у нашей пациентки определялась выраженная гиперальдостеронемия.

Как свидетельствуют исследования последних лет, альдостерон способен не только определять гемодинамические эффекты, но и оказывать прямое действие на ССС, опосредуемое негеномными путями, что приводит к развитию функциональных и структурных изменений в миокарде ЛЖ и артериях. Показано, что ЭКГ-изменения выражены в большей степени у больных АГ с гиперальдостеронемией по сравнению с больными АГ и нормальной секрецией альдостерона [8, 9].

Особое внимание в нашем наблюдении было уделено оценке состояния сердца и сосудов. Помимо регистрации ЭКГ в 12 отведениях, оценки ГЛЖ по критериям Соколова–Лайона и корнельского показателя, анализ состояния миокарда в нашем наблюдении проведен на основании оценки в динамике ЭКГ-параметров, характеризующих процессы де- и реполяризации, показателей, характеризующих ГЛЖ по данным ЭхоКГ в сопоставлении с функциональным состоянием РААС до и после хирургического лечения.

При помощи программного обеспечения, разработанного ранее в НИИ кардиологии, оценивался ряд ВКГ и декартографических параметров, описанных нами ранее [8].

Эти методы диагностики до настоящего времени не нашли широкого применения в клинической практике. Вместе с тем рассмотренные критерии оценки функционального и структурного состояния миокарда на фоне метаболических и гормональных изменений свидетельствуют о высокой информативности показателей ортогональной ЭКГ в сопоставлении с данными ЭКГ 12 отведений.

В дооперационном периоде у нашей пациентки ЭКГ- и ВКГ-критерии ГЛЖ значительно превышали нормальные значения. По данным ЭхоКГ определялись умеренно выраженная ГЛЖ, нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ 1-го типа (по типу замедленной релаксации, A>E).

В связи с тем, что больная длительное время принимала верошпирон, выраженная гипокалиемия, которая выявлялась ранее по данным анамнеза, нами не зарегистрирована. Отмена верошпирона нами не проводилась, так как для полного исключения его влияния требуется длительное время, и электролитные сдвиги, а также показатели РААС исследовались на фоне приема верошпирона. При оценке ЭКГ (верошпирон 100 мг/сут, уровень калия в сыворотке крови 3,2 ммоль/л) регистрировалась волна *U*, в отведениях V_3–V_5 ее амплитуда достигала 1 мм, в отведениях V_5–V_6 – косовосходящее снижение сегмента *ST*. Эти изменения могут быть связаны с гипокалиемией, однако изменений ЭКГ, более характерных для гипокалиемии, – волны *U* с амплитудой более 1 мм, снижения амплитуды зубцов *T* в данном случае не наблюдалось.

Выявленные на дэкартограмме изменения (длительность активации, ускорение реполяризации) могут быть связаны как с ГЛЖ, так и с гипокалиемией, что было продемонстрировано нами в предыдущих наблюдениях [8].

После удаления альдостеромы уже в 1-й месяц послеоперационного периода отмечалась положительная динамика: исчезли клинические проявления ГА, нормализовалось АД.

При обследовании через 5 мес послеоперационного периода КАП нормализовалась, но сохранялась низкая АРП, определялась нормокалиемия. Через 1 год послеоперационного периода сохранялись нормальные показатели АД, прежняя антигипертензивная терапия не требовалась. Показатели КАП также нормализовались, отсутствовала супрессия АРП, наблюдаемая в первые месяцы после операции.

По данным ЭКГ, также наблюдалась положительная динамика: исчезли признаки блокады передней ветви левой ножки предсердно-желудочкового пучка, уменьшились вольтажные критерии ГЛЖ. Данные экспериментальных исследований [10] показывают, что признаки блокады левой ножки предсердно-желудочкового пучка при ГЛЖ могут возникать за счет электрического ремоделирования миокарда, в частности замедления проведения по миокарду желудочков. Возможно, исчезновение признаков блокады передней ветви левой ножки предсердно-желудочкового пучка может отражать регресс этих изменений.

Помимо анализа состояния миокарда у нашей пациентки проанализировано также состояние каротидных артерий. В представленных в научной литературе публикациях в меньшей степени по сравнению с оценкой состояния миокарда уделяется внимание состоянию каротидных артерий, развитию в них атеросклеротических изменений, а также развитию эндотелиальной дисфункции. В единичных исследованиях приводятся данные о более выраженном структурном и функциональном поражении каротидных артерий у больных АГ с ГА по сравнению с больными эссенциальной АГ [11].

Предполагается, что дисфункция эндотелия может являться фактором, ухудшающим прогноз не только при эссенциальной АГ, но и при АГ, связанной с ГА. У нашей пациентки в дооперационном периоде на фоне выраженной гиперальдостеронемии наблюдалось увеличение ТИМ, наличия атеросклеротических бляшек не выявлено.

С целью анализа функции эндотелия исследовался ее вазомоторный аспект с помощью определения ПЗВД в классическом ультразвуковом тесте на плечевой артерии.

Исходно отмечалась выраженная дисфункция: ПЗВД=-5,2%. Через 1 год после удаления альдостеромы на фоне нормализации АД и секреции альдостерона по данным дуплексного сканирования отмечалась положительная динамика в виде уменьшения ТИМ общих сонных артерий, наблюдалась также тенденция к улучшению функции эндотелия (ПЗВД=1,14%).

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует ассоциацию гиперальдостеронемии с функциональными и структурными изменениями миокарда и стенки сонных артерий у больной АГ с синдромом Конна. Как следует из нашего наблюдения, даже при длительном анамнезе АГ и выраженной гиперальдостеронемии удаление альдостеромы позволяет достигнуть как нормализации АД, так и существенной положительной динамики поражения органов-мишеней, что еще раз подтверждает важность точной диагностики ПГА как потенциально излечимой вторичной формы АГ.

Литература

1. Rossi GA, Rossi ZL, Calabro A et al. Prevalence of extracranial carotid artery lesion at duplex in primary aldosteronism. Am J Hypertens 1993; 6: 8–14.

2. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and prymary aldosteronism. Hypertension 1996; 27: 1039–45.

3. Mallez P, Girerd X, Ploun PF et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patient with prymary aldosteronism. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1243–8.

4. Bernini G, Galetta F, Franzoni F et al. Arterial stiffness, intima–media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. J Hypertens 2008; 26 (12): 2399–405.

5. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM et al; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. JACC 2009; 53 (11): 992–1002.

6. Oreto G, Saporito F, Messina F et al. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in the presence of intraventricular conduction disturbances. G Ital Cardiol (Rome) 2007; 8 (3): 161–7

7. SchlKpfer J, Jaussi A, Jaeger M. Is electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy possible in the presence of an anterior hemiblock? Schweiz Med Wochenschr 1992; 122 (15): 554–8.

8. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Саидова М.А. и др. Информативность показателей ортогональной электрокардиограммы в диагностике гипертрофии левого желудочка. Терапевт. арх. 2007; 4: 15–8.

9. Самедова Х.Ф., Чихладзе Н.М., Блинова Е.В. и др. Оценка функционального состояния миокарда у больных артериальной гипертонией на фоне гиперальдостеронизма с использованием ортогональной электрокардиографии. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2006; 52 (2): 15–9.

10. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation 1991; 83 (6): 1849–63.

11. Rodriguez-Padial L, Bacharova L. Electrical remodeling in left ventricular hypertrophy-is there a unifying hypothesis for the variety of electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy? J Electrocardiol 2012; 45 (5): 494–7.

12. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D et al. Increased intima–media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. J Hypertens 2007; 25 (7): 1451–7.

Влияние фиксированной комбинации Экватор на уровень артериального давления и когнитивные функции у пожилых больных артериальной гипертонией

О.Д.Остроумова[1, 2], Е.И.Первичко[3]
[1]ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ;
[2]ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ;
[3]ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова

Резюме
В статье приведены данные собственного исследования фиксированного комбинированного антигипертензивного препарата амлодипин + лизиноприл на уровень артериального давления и когнитивные функции у 25 пожилых больных артериальной гипертонией 1–2-й степени. Показано, что исследуемый препарат обладает высокой антигипертензивной эффективностью как по данным рутинного измерения артериального давления, так и по данным суточного мониторирования. Полученные результаты свидетельствуют о том, что фиксированный комбинированный антигипертензивный препарат амлодипин + лизиноприл улучшает ряд параметров, характеризующих когнитивные функции.
Ключевые слова: *артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, когнитивные функции, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, лизиноприл, антагонист кальция, амлодипин, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов.*

Effect of the fixed-dose combination Ekvator on blood pressure level and cognitive functions in elderly patients with arterial hypertension

O.D.Ostroumova, E.I.Pervichko

Summary
The paper gives the data of the authors' trial of the effect of the fixed-dose combination antihypertensive drug lisinopril + amlodipine on blood pressure level and cognitive functions in 25 elderly patients with grades 1–2 arterial hypertension. The test drug has a high antihypertensive efficacy, as shown by both routine blood pressure measurements and 24-hour monitoring data. The findings suggest that the fixed-dose combination antihypertensive drug lisinopril + amlodipine improves a number of parameters characterizing cognitive functions.
Key words: *arterial hypertension, antihypertensive therapy, cognitive functions, angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, calcium antagonist, amlodipine, fixed-dose antihypertensive drug combinations.*

Сведения об авторах
Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской терапии и профессиональных болезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ, проф. каф. клинической фармакологии и профессиональных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru
Первичко Елена Ивановна – канд. психол. наук, доц., доц. каф. нейро- и патопсихологии ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова. E-mail: elena_pervichko@mail.ru

Уровень артериального давления (АД) является важнейшим, но далеко не единственным фактором, определяющим тяжесть артериальной гипертонии (АГ), ее прогноз и тактику лечения [1]. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от величины АД, а также наличия или отсутствия сопутствующих факторов риска, поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний. Обследование больного с целью выявления ПОМ чрезвычайно важно, так как оно позволяет не только определить риск развития сердечно-сосудистых осложнений, но и проследить за состоянием больных в динамике, оценить эффективность и безопасность антигипертензивной терапии. Для выявления ПОМ используют дополнительные методы исследования сердца, магистральных артерий, почек, головного мозга. Выполнение этих исследований показано в тех случаях, когда они могут повлиять на оценку уровня риска и тактику ведения пациента [1].

Одним из органов-мишеней АГ является головной мозг. Проведение магнитно-резонансной томографии позволяет уточнить наличие, характер и локализацию патологических изменений, выявить зоны лейкоареоза и «немые» лакуны [1]. Эти методы относятся к дорогостоящим и не являются повсеместно доступными, но их высокая информативность служит основанием для широкого использования в клинической практике. У пожилых пациентов с АГ часто необходимо проведение специальных тестов с использованием опросников для раннего выявления нарушения когнитивных функций как маркера субклинического поражения головного мозга в качестве органа-мишени АГ [1].

К основным пяти когнитивным функциям относят гнозис (восприятие информации), праксис (произвольное целенаправленное двигательное действие), речь, память и интеллект [2]. Пациент с тяжелыми нарушениями гнозиса (агнозия) видит предмет, может его описать, но не узнает его. Память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию. Интеллект – способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, к абстрагированию, решению задач, построению логических умозаключений. Подчеркнем, что субъективные жалобы больных на память не соответствуют истинным ее нарушениям, выявляемым с помощью специальных методов исследования. Речь – способность выражать свои мысли вербальным способом (словами). Праксис – способность усваивать и удерживать разнообразные двигательные навыки, в основе которых лежат автоматические серии движений. Больные с тяжелыми нарушениями праксиса (апраксия) не могут выполнить то или иное действие вследствие утраты навыка («разучился» – например, ходить), хотя парез отсутствует [2].

Несмотря на важность данной проблемы влияние антигипертензивных препаратов на когнитивные функции изучено мало. В настоящее время все приоритеты в лечении АГ принадлежат фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов, в том числе и в качестве стартовой терапии у больных АГ высокого и очень высо-

кого риска [1]. Их влияние на когнитивные функции практически неизвестно, поэтому целью настоящего исследования было изучение влияния фиксированного комбинированного препарата Экватор (амлодипин 5 мг +лизиноприл 10 мг) на состояние когнитивных функций пожилых больных АГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 25 пациентов в возрасте 60 лет и старше, средний возраст 67,6±6,1 года, 7 мужчин и 8 женщин, с гипертонической болезнью II стадии, 1–2-й степени, не получавших антигипертензивной терапии как минимум 2 нед до включения в исследование. Средняя длительность заболевания составила 11,7±3,7 года. Из 25 больных 6 (24%) человек имели АГ 1-й степени, 19 (76%) человек – АГ 2-й степени.

Критериями невключения являлись:

- зависимость от алкоголя, лекарственных препаратов;
- психические заболевания или недееспособность;
- наличие деменции;
- уровень образования меньше среднего или среднего специального;
- отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству;
- прогрессирование гипертонической болезни в течение последнего месяца;
- наличие в анамнезе инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда;
- нестабильная стенокардия или стенокардия напряжения I–IV функционального класса;
- сердечная недостаточность I–IV класса по NYHA;
- нарушения ритма и проводимости сердца;
- сахарный диабет;
- клинически значимое заболевание дыхательных органов, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, почек, гематологическое заболевание, тяжелые эндокринные нарушения;
- паркинсонизм или другие заболевания, сопровождающиеся дрожанием мышц;
- беременность, лактация;
- индекс массы тела более 35 кг/м^2;
- гиперлипидемия (общий холестерин более 6,0 ммоль/л, триглицериды более 2,8 ммоль/л).

При исходном обследовании проводили сбор анамнеза, полное клиническое обследование, включавшее рутинное измерение АД, оценивали соответствие пациента критериям включения/невключения, амбулаторного суточного мониторирования АД (СМАД), исследование когнитивных функций по схеме А.Р.Лурия, включавшее, в частности, субтесты по произвольному запоминанию и мышлению [3, 4]. Исследовали слухоречевую и зрительную память. Тест на слухоречевую память состоял из 3 проб:

1) проба «10 слов» – запоминание в любом порядке предлагаемых 10 слов (до 5 попыток);

2) проба «5 слов» – запоминание 5 слов в определенном порядке (до 3 попыток);

3) проба «2 группы по 3 слова» – запоминание 2 групп слов по 3 слова в каждой в определенном порядке (до 3 попыток). В данной пробе оценивали воздействие на память гомогенной (однородной по виду деятельности) интерференции, поскольку запоминание одной группы слов оказывает тормозящее влияние на запоминание и припоминание другой.

Тест на зрительную память заключался в срисовывании 5 контурных изображений невербализуемых (которым невозможно дать четкое определение) фигур для запоминания и последующего воспроизведения (проба «5 фигур»).

Больные воспроизводили слова и фигуры как сразу после запоминания, так и после выполнения задания на другой вид деятельности (гетерогенная интерференция).

Оценивали следующие показатели:

а) объем непосредственной слухоречевой памяти (число слов, воспроизведенных после первой попытки в пробе «10 слов») – норма 5 и более слов;

б) эффективность заучивания (число повторений, необходимых для запоминания всех слов в пробе «10 слов») – норма не более 5 попыток для воспроизведения всех 10 слов;

в) точность запоминания в условиях гетерогенной интерференции (все пробы на слухоречевую память). Запоминание расценивали как точное при отсутствии парафазий. Под парафазиями (один из видов ошибочных актуали-

заций) понимают феномен, когда обследуемый называет слова, отсутствовавшие в данной группе, заменяя их другими, близкими по смыслу или звучанию;

г) объем отсроченной слухоречевой памяти (проба «2 группы по 3 слова») – число слов, правильно воспроизведенных (в любом порядке, независимо от их первоначальной групповой принадлежности) после гетерогенной интерференции (норма – потеря не больше 2 слов от первоначально воспроизведенных);

д) продуктивность запоминания в условиях гомогенной интерференции (проба «2 группы по 3 слова»). Учитывали количество попыток, необходимых для полного запоминания данного стимульного ряда – норма 1–2 попытки;

е) отсутствие контаминаций при гомогенной интерференции, т.е. смешений слов из 1-й группы со словами из 2-й (проба «2 группы по 3 слова»);

ж) объем непосредственной зрительной памяти (проба «5 фигур») – число фигур, правильно воспроизведенных сразу после запоминания (норма 5 фигур);

з) объем отсроченной зрительной памяти (проба «5 фигур») – число фигур, правильно воспроизведенных после гетерогенной интерференции (норма оценивалась относительно объема непосредственной памяти, то есть могло быть утеряно не более 2 фигур от первоначально воспроизведенных пациентом).

При изучении мыслительной деятельности особое внимание было уделено исследованию уровня обобщения в вербально-логической, зрительно-логической и наглядно-образной сферах. В соответствии с этим тесты на мышление включали следующие задания:

а) для вербально-логической сферы – задание «трактовка смысла пословиц». Больному предлагали своими словами передать переносное значение 3 хорошо известных русских народных пословиц (норма – правильная трактовка всех 3 пословиц);

б) зрительно-логической – задание «исключение предметов». Больному последовательно предъявляли 6 карточек с изображениями 4 предметов на каждой и просили исключить 1 предмет, не подходящий по смыслу к 3 другим, составляющим единую логическую группу (норма – правильное выполнение задания по всем карточкам);

в) наглядно-образной – задание «понимание сюжетных картин». Больному предъявляли последовательность из 3 картинок, где разворачивается цепочка событий, и просили составить по ним устный рассказ (норма – правильно установленный смысл сюжета).

Внимание оценивали по таблицам Шульте. Это таблицы 5×5 клеток, в которых расположены цифры от 1 до 25 в произвольном порядке. За одно обследование последовательно предъявляли 5 таблиц. Пациенту предлагали назвать цифры в порядке возрастания от 1 до 25. В норме время прохождения каждой таблицы должно быть 60 с и менее. Если хотя бы одна таблица занимала более 60 с, то говорили о снижении внимания или его колебаниях [4].

Таблица 1. Динамика показателей рутинного измерения АД (M±m)

Показатель, мм рт. ст.	Группа Экватора (n=25)
САД исходное	168,4±2,1
САД на фоне лечения	135,3±1,5*
Δ САД	-33,1±3,4*
ДАД исходное	99,5±2,7
ДАД на фоне лечения	80,2±2,5*
Δ ДАД	-19,3±2,8*

*Здесь и далее в табл. 2 $p<0,0001$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 2. Динамика показателей СМАД на фоне 24 нед терапии Экватором, M±m

Показатели, мм рт. ст.		Группа Экватора (n=25)
Среднедневное САД	*До лечения*	158,7±3,9
	После лечения	127,6±2,7*
Изменение среднедневного САД		-31,1±3,4*
Среднедневное ДАД	*До лечения*	96,4±2,3
	После лечения	76,5±2,9*
Изменение среднедневного ДАД		-19,9±1,9*
Средненочное САД	*До лечения*	141,4±4,3
	После лечения	116,9±1,9*
Изменение средненочного САД		-24,5±4,4*
Средненочное ДАД	*До лечения*	83,7±2,24
	После лечения	68,6±2,3*
Изменение средненочного ДАД		-15,1±2,8*

Таблица 3. Данные параметров слухоречевой памяти на фоне антигипертензивной терапии (число больных, неправильно выполнивших тесты, %)

Параметры / Препарат	Экватор(n=25)	
	H0	H24
Объем непосредственной слухоречевой памяти	48	48
Эффективность заучивания	68	48
Продуктивность запоминания	16	16
Наличие контаминаций	16	12
Объем отсроченной слухоречевой памяти	24	24
Наличие парафазий	56	32

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

После исходного обследования пациентам был назначен препарат Экватор (дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов амлодипин 5 мг + лизиноприл 10 мг, Гедеон Рихтер, Венгрия) в дозе 1 таблетка 1 раз в сутки утром. Через 4 нед при недостижении целевого АД (менее 140/90 мм рт. ст.), по данным рутинного измерения, дозу Экватора удваивали – по 2 таблетки 1 раз в сутки утром. Длительность наблюдения составила 24 нед. В конце периода наблюдения повторяли все обследования.

До включения в исследование все больные получали ранее назначенную антигипертензивную монотерапию по поводу АГ. Наиболее часто применяемыми антигипертензивными препаратами оказались нифедипин (8 больных), эналаприл (5 пациентов), периндоприл (4 больных).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Excel 97, Statistica 6.0 и SPSS 13.0 на компьютере IBM PC/AT-586. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и 95% доверительный интервал. Гипотезу о равенстве средних оценивали по F-критерию (дисперсионный анализ). Попарную взаимосвязь между двумя и более непрерывными признаками определяли методом корреляционного анализа. Корреляционную связь между выборками данных оценивали с уровнем значимости 95%. Для изучения распределения дискретных признаков в разных группах применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности χ^2 по Пирсону и метод ранговых корреляций по Спирману. Для анализа малых выборок (до 30 наблюдений) применяли непараметрические методы статистической обработки данных. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p<0,05$.

Результаты

На фоне антигипертензивной терапии в течение 24 нед отмечено достоверное снижение показателей рутинного измерения АД (табл. 1).

У всех 25 (100%) человек, получавших Экватор, были отмечены целевые значения АД. Для достижения целевого АД 20 (80%) пациентов принимали по 1 таблетке препарата Экватор в сутки и 5 (20%) пациентов получали по 2 таблетки препарата Экватор 1 раз в сутки утром.

По данным СМАД выявлено достоверное снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) как в дневные, так и ночные часы (табл. 2).

При исследовании мышления исходно нарушения в наглядно-образной сфере выявлены у 6 (24%) больных, зрительно-логической – 14 (60%), а в вербально-логической – 6 (24%). Исходя из полученных данных у обследованных нами пожилых больных АГ чаще всего имели место нарушения в зрительно-логической сфере. Через 24 нед лечения количество больных с нарушениями в наглядно-образной сфере уменьшилось до 3 (12%) человек, зрительно-логической – 13 (56%), вербально-логической – 2 (8%).

Терапия Экватором не вызвала усугубления нарушений внимания: исходно они обнаружены у 60% больных, через 24 нед лечения данной фиксированной комбинацией – у 52% пациентов.

Наиболее сложной для оценки высшей психической функцией является память, так как она состоит из большого количества параметров. Объем слухоречевой памяти – непосредственной и отсроченной – практически не изменился (табл. 3), так же как и продуктивность запоминания. Выявлено достоверное уменьшение количества парафазий, а также тенденция к улучшению эффективности заучивания и уменьшению количества контаминаций.

До лечения снижение объема непосредственной зрительной памяти имело место у 22 (88%) человек, а отсроченной – 3 (12%). Через 24 нед число больных с указанными нарушениями уменьшилось до 19 (76%) и 2 (8%) человек соответственно.

Следовательно, исследуемый препарат оказывает положительное влияние почти на все сферы мышления, уменьшает количество парафазий и контаминаций, улучшает точность запоминания, не ухудшая при этом объем памяти и продуктивность запоминания.

Необходимо обратить внимание на выявленное нами на фоне лечения Экватором уменьшение выявляемости числа парафазий, что можно трактовать как следствие положительного влияния терапии на медиобазальные отделы лобных долей [4, 5]. Отмеченная динамика была связана с оптимизацией мнестического процесса преимущественно за счет улучшения работы тех отделов мозга, которые отвечают за программирование, регуляцию и контроль за протеканием деятельности запоминания и припоминания. Этими отделами являются лобные доли (префронтальные и заднелобные структуры, связанные с эстрапирамидной системой) [4, 5].

Таким образом, у пожилых больных АГ фиксированный комбинированный антигипертензивный препарат Экватор обладает высокой антигипертензивной эффективностью и улучшает ряд когнитивных функций.

Литература
1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
2. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Клин. геронтология. 2005; 11 (9): 38–9.
3. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики. СПб., 1997.
4. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: МГУ, 1962; с. 78–83.
5. Корсакова Н.К., Москвичюте Л.И. Подкорковые структуры мозга и психические процессы. М.: Изд-во МГУ, 1985.

Новые широко обсуждаемые клинически значимые аспекты влияния β-блокаторов

Г.П.Арутюнов
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ

Резюме
Назначение β-блокаторов в настоящее время представляет особый интерес. Существуют доводы за и против назначения этих препаратов. Так, с 2006-2008 гг. было опубликовано значительное количество работ, поставивших под сомнение роль β-блокаторов у пожилых больных артериальной гипертензией (АГ), в предотвращении развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных АГ, в повышении переносимости физических нагрузок у больных АГ. Однако в российских рекомендациях β-блокаторы сохранили свои показания и являются обязательными препаратами в лечении пациентов, страдающих АГ с высокой коморбидностью.
В статье приводится анализ наиболее изученных β-блокаторов.
Ключевые слова: *β-блокаторы, метопролола сукцинат.*

The new widely discussed clinically significant aspects influence of β-blockers
G.P.Arutyunov

Summary
The use of β-blockers is of particular interest now. There are the pros and cons of prescribing these drugs. Thus, a considerable body of the papers that cast doubt on the role of β-blockers in elderly patients with arterial hypertension (AH) in preventing chronic heart failure and enhancing exercise endurance in patients with AH has been published since 2006–2008. However, the Russian guidelines have retained indications for the use of β-blockers that are indispensable drugs in the treatment of AH with high comorbidity.
The paper analyzes the most studied β-blockers.
Key words: *β-blockers, metoprolol succinate.*

Сведения об авторе
Арутюнов Григорий Павлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Московского факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, засл. врач РФ

В течение последних 20 лет в сознании интерниста произошла череда смен прилагательных, характеризующих этот класс гипотензивных препаратов. Еще в начале 90-х годов XX в. β-блокаторы (БАБ) рассматривались как базовый класс в лечении артериальной гипертензии (АГ), к концу 1990-х – началу 2000-х годов они приобрели статус старых гипотензивных препаратов или группы сравнения для оценки гипотензивной мощности новой генерации препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, сартанов, антагонистов кальция – АК). В настоящее время ряд метаанализов вообще ставит под сомнение целесообразность их применения в лечении АГ. Так, в начале 2008 г. S.Bangalore и соавт., проанализировав базы данных MEDLINE, EMBASE, CENTRAL с 1996 г. по май 2008 г., обнаружили 22 рандомизированных контролируемых исследования, в которых оценивалось влияние БАБ на течение АГ, причем в 9 исследованиях отдельно оценивалось влияние как на уровень частоты сердечных сокращений (ЧСС), так и на сердечно-сосудистый (СС) исход. Суммарно 34 096 пациентов получали БАБ, 30 139 принимали другие гипотензивные препараты, 3987 – плацебо. Достоверное снижение ЧСС в группе получавших БАБ сопровождалось достоверным риском развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), общей смертности (r=-0,51; p<0,0001), СС смертности и хронической сердечной недостаточности (ХСН), но не влияло на вероятность развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК; r=-0,2; p=0,06). Результаты метаанализа позволили авторам сделать вывод о негативном влиянии снижения ЧСС на исходы у больных АГ [1].

В обсервационном исследовании REACH (регистр) тот же автор выделил 3 группы пациентов:

1) перенесшие ИМ (n=14 043);

2) со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) без ОИМ (n=12 012);

3) только с наличием факторов риска развития ИБС (n=18 653).

Интересно отметить, что в 3-й группе БАБ получали 4854 пациента, из них 4665 (96,1%) страдали АГ. В группе не получавших БАБ было 13 799 пациентов, из которых АГ страдали 10 869 (78,77%) человек. Первичной в исследовании считалась комбинированная точка, включавшая в себя количество СС смертей, несмертельных ИМ и несмертельных ОНМК. В 3-й группе (именно она представляет интерес в контексте БАБ – АГ) первичная конечная точка развилась на терапии БАБ в 467 (14,22%) случаях, в группе без терапии БАБ – в 403 (12,11%), что соответствует соотношению рисков 1,18 (95% доверительный интервал – ДИ 1,02–1,36; p=0,02).

Важно отметить, что расхождение кривых начинается уже с 5-го месяца. Для сравнения, в группе больных, перенесших ОИМ, кривые практически не расходятся до 15-го месяца, а в группе с ИБС без ОИМ кривые практически неразделимы на протяжении 40 мес [2]. Эти данные также позволили авторам высказаться о негативном влиянии БАБ на СС исходы, в том числе и у больных АГ.

Интернисту следует с большой долей скепсиса воспринимать эту информацию хотя бы потому, что в анализируемой работе не оценивается:

1) какие БАБ применялись, – достоверно известно, что в 2010 г. частота назначения атенолола в США составила 33,8 106 в год, что соответствует 2-му месту после карведилола по частоте назначения;

2) неизвестна продолжительность лечения БАБ;

3) неизвестно, какая ЧСС достигалась;

4) неизвестна приверженность лечению.

Все перечисленное ставит под сомнение глобальность выводов.

Однако нельзя закрывать глаза на тот факт, что с 2006 по 2008 г. было опубликовано значительное количество работ, поставивших под сомнение роль БАБ у пожилых больных АГ, в предотвращении развития ХСН у больных АГ, повышении переносимости физических нагрузок у пациентов с АГ, и даже 1 метаанализ (n=94 492), выявивший негативное влияние БАБ на развитие новых случаев сахарного диабета (СД). Несмотря на то, что руководителем группы авторов в этих публикациях был практически всегда S.Bangalore, статистически значимое отсутствие снижения риска развития общей смертности и ОИМ, а также достоверно меньшее влияние, чем у ИАПФ и других

гипотензивных препаратов, на риск ОНМК (данные обзора Cochrane Database 2007, терапия БАБ в European Society of Hypertension и American Heart Association была низведена до уровня 4-й линии.

Интернисту важно помнить, что в российских рекомендациях БАБ сохранили свои показания и являются обязательными препаратами в лечении пациентов, страдающих АГ с высокой коморбидностью (АГ и ИБС, фибрилляция предсердий – постоянная форма, ХСН).

Изложенное ранее позволяет задать вопрос: как, какими механизмами воздействия (возможно, неизвестными ранее) можно объяснить такое влияние БАБ у больных АГ (даже с учетом всех явных и очевидных ограничений приведенных ранее данных)?

Роль центрального пульсового давления

Разная прогностическая роль уровней давления на плечевой артерии и в дуге аорты давно стала непреложным фактом. Интернисту важно понимать, что у абсолютного большинства пациентов с АГ эти два параметра не идентичны. Рассмотрим гидродинамическую схему движения крови и пульсовых волн. Порожденные системой левого желудочка (ЛЖ) ударный объем (УО) крови и пульсовая волна начинают движение по аорте, которая на начальных этапах СС континуума обладает эластичностью, а потому растягивается. Скорость движения пульсовой волны (СПВ) в этот период составляет от 6 до 7,5 м/с. Пульсовая волна, достигнув дуги аорты, бифуркации или другого «препятствия» на пути прямолинейного движения волны, отражается и начинает движение в обратном направлении. Скорость прямого и обратного движения является функцией от плотности сосудистой стенки. Разная скорость предопределяет разную вероятность встречи 2 волн: в диастолу (норма, характерно для начальных этапов СС континуума) либо в систолу (характерно для пациентов с выраженным ремоделированием сосудистой стенки, а также при удлинении систолы). Встреча волн в диастолу гарантирует поддержание перфузионного давления в миокарде в диастолу, а встреча волн в систолу приводит к росту абсолютного значения систолического артериального давления (САД; увеличение САД, обусловленное отраженной волной, называется «давление прироста»). Таким образом, неизмененная стенка аорты гарантирует встречу волн в диастолу, а потому величина давления определяется только величиной УО. Измененная стенка аорты (процесс ремоделирования стенки аорты либо удлинение механической систолы – эффект действия БАБ) изменяет (увеличивает) скорость движения обратной волны и гарантирует встречу в систолу, что повышает давление в дуге аорты, способствует развитию гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), повышению интракраниального давления, снижению диастолического давления и т.д. Сопоставление величины САД центрального и на плечевой артерии показывает, что эти величины значительно отличаются, достигая разности более 30 мм рт. ст. [3].

В третьем исследовании STRONG Heart Study [4], начатом еще в 1989 г. на индейской популяции, изучение прогностической роли пульсового давления (ПД) центрального и на лучевой артерии показало, что у 2405 пациентов без ИБС (52% имели АГ, а 68% из них получали гипотензивную терапию) за период наблюдения 5,6±1,7 года развилось 344 случая СС заболеваний (61 ОИМ, 163 ИБС, 49 ОНМК, 71 ХСН). Причем чем выше было ПД (в IV квартиле ПД превышало 50 мм рт. ст.), тем более возрастал риск развития СС заболеваний. Сопоставление частоты возникновения СС событий в разных квартилях величин ПД (с I по IV) как по уровню ПД на плечевой артерии, так и по уровню центрального давления выявило, что показатели центрального давления обладали достоверно большей прогностической значимостью в повышении риска возникновения гипертензии сосудистой стенки и СС событий: 23% событий в IV квартиле центрального ПД и 12% событий в IV квартиле центрального ПД на плечевой артерии.

В современной кардиологии используются индекс прироста и ПД.

Индекс прироста = давление прироста/ПД 100%

Величину индекса прироста регламентируют следующие факторы:

1. Величина амплитуды отраженной волны. Этот параметр напрямую зависит от тонуса стенки артерии и ее плотности (морфологическая перестройка) или, иными словами, от ее жесткости. Отложение коллагена, прогрессия атеросклероза значительно повышают уровень жесткости сосудистой стенки. Многие факторы риска (СД, хроническая болезнь почек, курение) во многом реализуются через увеличение жесткости сосудистой стенки. Чем выше амплитуда отраженной волны, тем выше индекс прироста.

2. Время отражения пульсовой волны. В свою очередь, этот параметр – функция от СПВ и от расстояния до места отражения пульсовой волны. Легко видеть, что амплитуда отражения и СПВ напрямую зависят от плотности сосудистой стенки: чем выше жесткость сосудистой стенки, тем выше СПВ. Еще в 70-е годы XX в. R.Rashmer определил [5], что чем выше среднее АД, тем меньше способность сосудистой стенки к растяжению (это утверждение справедливо также и в отношении уровня САД), а следовательно, тем выше СПВ. Таким образом, исходно высший уровень САД или среднего АД и исходно ремоделированная сосудистая стенка всегда приведут к повышению индекса прироста. Место отражения АД зависит от тонуса артерий: чем более выражен вазоспазм, тем ближе к ЛЖ место отражения. ***Так, селективные БАБ повышают тонус периферических артерий и приводят к повышению индекса прироста.***

3. Время изгнания крови (продолжительность систолы). Чем длиннее систола, тем более вероятны встреча двух волн в систолу и, следовательно, значимое увеличение центрального САД. Длина систолы увеличивается при применении препаратов, снижающих ЧСС (справедливо для БАБ, но не распространяется на блокаторы If-каналов).

Таким образом, прием БАБ приводит к увеличению тонуса периферических артерий и повышению центрального САД за счет снижения ЧСС и удлинения систолы.

При снижении ЧСС среднее АД может поддерживаться только за счет увеличения УО [6]. При сохраненной эластичности стенки аорты повышение УО не приводит к росту АД. Однако при повышенной жесткости сосудистой стенки (процесс ремоделирования сосудистой стенки), что наблюдается практически у всех больных АГ с очевидным клиническим манифестом болезни, повышение УО будет означать рост центрального САД, а следовательно, и ПД. Сравнительный анализ влияния гипотензивных препаратов как в монорежиме, так и в разных комбинациях на величину давления на плечевой артерии, величину центрального САД, выполненный в метаанализе [7], включившем в себя 24 рандомизированных исследования, показал, что БАБ, омапатрилат и диуретики снижают уровень центрального САД значительно меньше, чем на плечевой артерии (авторы полагают, что уровень центрального, а не давления на плечевой артерии, является истинным маркером АГ). Только БАБ в сравнении с плацебо увеличивали индекс прироста. В разных исследованиях прирост варьировался от 3,3 до 100. Среднее значение – 6,78.

Подтверждением негативного влияния снижения ЧСС на центральное АД служат результаты исследования ASCOT [8, 9]. Сравнение влияния на центральное давление АК+ИАПФ и БАБ + мочегонные показало, что снижение ЧСС на каждые 10 ударов приводит к росту центрального САД на 3 мм рт. ст., а индекса прироста – на 2,5%. Таким образом, в группе терапии БАБ наблюдался больший уровень центрального давления. Однако стандартизация групп по уровню ЧСС нивелировала различия между ни-

ми по уровню центрального АД. Что следует из приведенных данных?

- Сегодня нет ясности, что считать безопасным уровнем ЧСС у больных АГ. По данным исследования INVEST [10], снижение ЧСС<55 уд/мин приводило к росту частоты летальных исходов. Однако самый низкий уровень неблагоприятных исходов наблюдался при ЧСС 60–70 уд/мин.
- Не исследовано, но можно предполагать, что существенную роль будет играть длительность снижения ЧСС. На короткодействующих БАБ будет отмечаться выраженное, но короткое по продолжительности (не более 6 ч) снижение ЧСС с последующим ее восстановлением. Этот процесс всегда будет сопровождаться инактивацией синтеза нитрагормонов. Косвенным подтверждением этого предположения могут быть данные исследования COMET [11], где БАБ с выраженным вазодилатирующим эффектом и большим периодом полувыведения ($T_{1/2}$) карведилол привел к достоверно значимому снижению центрального САД у больных с ХСН (-8,82 мм рт. ст.), в то время как короткодействующий метопролола тартрат повысил центральное САД на 15,37 мм рт. ст. Можно только предполагать, что эти изменения подвергались многократным колебаниям на протяжении суток в зависимости от частоты приема препарата и продолжительности его действия. Таким образом, непонятно, что опасно, – постоянное снижение ЧСС или многократность колебания ЧСС на протяжении суток.
- Неясно, как повлияют на жесткие конечные точки с учетом влияния на центральное САД в прямом проспективном исследовании препараты БАБ с вазодилатирующим эффектом и без него.
- Не изучено клиническое значение комбинации БАБ и АК (вазодилатирующий эффект). Во всяком случае в упомянутом исследовании INVEST недигидропиридиновый АК был так же эффективен, как атенолол. Бесспорно, пока не выполнены крупные проспективные исследования, необходимо определиться экспертам и высказаться по этому вопросу. Однако уже сегодня следует помнить, что снижение ЧСС<70 уд/мин при АГ (исследование INVEST), контроль ЧСС в ранние утренние часы, что достигается поддержанием концентрации препарата в течение суток, позволяют с уверенностью говорить о снижении смертности. Большую долю уверенности в этом утверждении добавляют данные метаанализа по сравнению влияния разных гипотензивных препаратов на динамику СПВ (фактор, влияющий на индекс прироста). В метаанализ было включено 15 рандомизированных исследований (всего 294 пациента). Группа сравнения получала плацебо (n=88). Проводилось лечение ИАПФ (n=75), АК (n=75), БАБ (n=30), диуретиками (n=26). Любой из препаратов в сравнении с плацебо приводил к снижению СПВ: диапазон значений – от -0,75 до 1,3 м/с. При непродолжительном периоде лечения (менее 1 мес) ИАПФ были более эффективны, однако при длительном лечении (более 1 мес) все препараты одинаково эффективно понижали СПВ [12].

Напряжение сдвига в пристеночной зоне. Клиническое значение этого показателя. Роль БАБ

Определимся с основными дефинициями. Для характеристики крови введены понятия «вязкость крови», «напряжение сдвига» и «скорость сдвига». Движущуюся в сосуде кровь можно представить, сознательно упрощая ситуацию, как движение жидкости, несущей взвешенную нерастворимую твердую фазу (форменные элементы крови), что предопределяет движение значительного количества слоев, движущихся параллельно (не смешиваясь друг с другом!). Соприкосновение пристеночного слоя с сосудистой стенкой приводит к замедлению его скорости движения. Расположенные над этим слоем другие слои испытают воздействие снизившего скорость движения пристеночного слоя и тоже (в меньшей степени) начнут снижать скорость движения. Такое изменение скоростных режимов вызывает трение между слоями. Легко видеть, что максимально возможная скорость движения будет в центре сосуда, минимальная – в пристеночной зоне. Чем ниже скорость движения, тем выше вязкость. Следовательно, самая высокая вязкость крови будет в пристеночной зоне.

Под «напряжением сдвига» понимают отношение силы трения между соседними слоями к их площади (дин/см^2). Под «скоростью сдвига» – градиент скорости слоев от стенки сосуда до зоны центрального кровотока. Не умаляя значения всех показателей гемореологии, следует подчеркнуть, что для клинической практики первостепенное значение имеет физическое взаимодействие пристеночного слоя с клетками эндотелия. Повышение напряжения сдвига на уровне пристеночного слоя приводит к росту синтеза оксида азота (NO) и дилатации сосуда. Снижение напряжения сдвига вызывает обратную реакцию и запускает процесс задержки кальция внутри гладкомышечной клетки сосудистой стенки [13], что приводит к ремоделированию сосудистой стенки. Нарушение уровней пристеночного сдвига не только способствует развитию атеросклероза, но и изменяет характер бляшки, увеличивая в ней зоны некроза и депозиции кальция. При использовании внутрисосудистого ультразвука, катетерного измерения напряжения сдвига и метода виртуальной гистологии в исследовании был проанализирован 3581 сегмент артерии. Было установлено, что рост пристеночного напряжения сдвига на 10 дин/см^2 уменьшает на 17% зону некроза бляшки.

Для повседневной практики следует помнить, что в зонах бифуркации сосудов, в дистальных по отношению к атеросклеротической бляшке участках напряжение сдвига всегда низкое, что ускоряет развитие атеросклеротического процесса. Принято считать, что в венозной системе физиологический уровень напряжения сдвига 1–6 дин/см^2, в артериальной – 10–15 дин/см^2 [14]. Еще в конце XX в. было установлено, что препараты, влияющие на тонус сосудов (вазодилататоры или возоконстрикторы), изменяют пристеночное напряжение [15]. Повышение тонуса сосуда (изменение его просвета) сопровождается ускорением кровотока, а следовательно, снижением пристеночного сдвига [16]. Легко видеть, что именно БАБ, не обладающие вазодилатирующим эффектом, должны уменьшать напряжение сдвига, а значит, оказывать негативное влияние на СС континуум. В настоящее время запланировано 2 сравнительных прогрессивных исследования по оценке влияния на жесткие конечные точки БАБ с вазодилатирующим эффектом (небиволол, карведилол) в сравнении с атенололом.

Таким образом, понимая, что низкие значения напряжения сдвига являются самостоятельным фактором прогрессии атеросклероза, нельзя не отметить, что нет никаких факторов, доказывающих быструю прогрессию атеросклеротических бляшек. На протяжении сосудистой стенки параметр пристеночного напряжения существенно варьируется. В этой связи остается неясным, ниже какого абсолютного значения произойдет обязательное ускорение патологического процесса (в работах приводятся данные от менее 12 дин/см^2 до менее 27 дин/см^2). И наконец, совершенно неясно, какую роль будут играть те или иные значения напряжения сдвига в зависимости от состояния организма (сон, бодрствование), а потому непонятно, что опаснее, – снижение этого параметра на короткий временной интервал или постоянное (но без колебаний в течение суток).

Таким образом, интернисту важно помнить, что этот параметр в настоящее время интенсивно изучается, а накопленные данные позволяют в повседневной практике опираться больше на качественные аспекты проблемы, чем на количественные параметры. Во всяком случае использование БАБ с вазодилатирующим эффектом или комбинации БАБ + препарат, понижающий тонус сердца (АК, ИАПФ), представляется в настоящий момент более предпочтительным.

БЕТАЛОК ЗОК — ЕДИНСТВЕННЫЙ БЕТА-БЛОКАТОР

С ЗАМЕДЛЕННЫМ КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ,

... ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ СТАБИЛЬНЫЙ КРУГЛОСУТОЧНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ[1]...

... ДЛЯ БОЛЬШИНСТВА КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ...[2,*]

	Зарегистрированные показания[2]					
	ИБС	АГ	ХСН	Нарушение ритма	Профилактика повторного ИМ	Профилактика приступов мигрени
БЕТАЛОК ЗОК	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Бисопролол	✓	✓	✓			
Бетаксолол	✓	✓				
Небиволол	✓	✓	✓			

ИБС – ишемическая болезнь сердца,
АГ – артериальная гипертензия,
ХСН – хроническая сердечная недостаточность,
ИМ – инфаркт миокарда

* Согласно зарегистрированным показаниям; 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Беталок ЗОК (таблетки замедленного высвобождения). Регистрационное удостоверение П №013890/01 (изменение №1) от 28.05.2012; 2. Справочник Видаль. Раздел Б. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: Астра Фарм Сервис, 2012 г. 1664с.

Информация предоставлена для медицинских работников. Перед назначением препаратов ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению. Имеются противопоказания. Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в **ООО АстраЗенека Фармасьютикалз: 125284, г. Москва, ул. Беговая 3, стр. 1. Тел. +7 (495) 799 56 99, Факс +7 (495) 799 56 98**

AstraZeneca

Реклама
BET 038-02-13

- смертельных НМК на терапии мочегонными – 69 (122 в группе контроля), снижение риска на 33% (p<0,05); на терапии БАБ – 25 (57 в группе контроля), недостоверно;
- СС смертность: 332 события на терапии мочегонными (510 в группе контроля), снижение риска на 25% и 130 событий на терапии БАБ (230 в группе контроля), различия недостоверны.

Таким образом, БАБ были менее эффективны, чем мочегонные препараты у пожилых. Осталось неясным, почему снижается вероятность развития цереброваскулярного события.

2. Исследование LIFE [26]. В этом исследовании (n=9193 пациента, страдающих АГ) оценивали эффективность лечения лозартаном или атенололом по частоте возникновения СС смерти, ОИМ или ОНМК (первичная точка). Через 4 года первичная точка достоверно реже развилась в группе лечения лозартаном. Анализ показал, что это произошло за счет 25% снижения риска развития ОНМК, в то время как частота ОИМ и СС смерти не различалась. Уровни САД разнились на 1 мм рт. ст. Осталась неясной такая избирательность во влиянии на исход.

3. Метаанализ B.Carlberg [27] – выполнен в 2004 г. Включил в себя более 6 тыс. пациентов с АГ. Важность этого метаанализа заключается в том, что здесь сопоставили атенолол с плацебо во влиянии на СС заболевания и СС смертность. Оказалось, что атенолол не снизил (в сравнении с плацебо) ни общую, ни СС смертность и не повлиял на частоту развития ОИМ. Более того, в другой ветви этого метаанализа – сравнении атенолола с другими гипотензивными препаратами, включившем 14 тыс. пациентов, – отмечен рост риска возникновения ОНМК на 13%.

Осталось неясным, что неэффективно: режим назначения, дозы или препарат как таковой?

4. Исследование ASCOT-BPLA [28]. В рамках этой ветви исследования сравнивали эффективность лечения больных АГ (19 257 пациентов в возрасте 40–79 лет, имевших не менее 3 факторов риска развития ИБС; продолжительность исследования – 5,5 года) комбинацией атенолол + периндоприл или амлодипин + периндоприл по частоте развития первичной конечной точки (несмертельный ИМ + смертельный исход СС заболевания). Исследование было завершено досрочно. Оказалось, что первичная конечная точка достоверно не различалась в 429 (амлодипин + периндоприл) и 474 событиях (атенолол + периндоприл); p=0,1052. При этом достоверно различались следующие параметры:

- смертность и несмертельное ОНМК: 327 vs 422; p=0,0003;
- все СС исходы и СС процедуры: 1362 vs 1602; p=0,0001;
- общая смертность: 738 vs 720; p=0,025;
- случаи нового СД: 567 vs 7999; p=0,0001.

Клинически ясных объяснений отсутствия различий в первичной точке обнаружить не удалось.

5. Метаанализ L.Lindholm [29] – был выполнен в 2005 г. и анализировал эффективность селективных и неселективных БАБ в сравнении с плацебо по влиянию на частоту развития СС событий. Оказалось, что БАБ снижали вероятность возникновения ОНМК на 19% и не влияли (!) на частоту развития ОИМ или общей смертности. При сравнении с другими гипотензивными препаратами они уменьшали (!) риск развития ОНМК на 16%. Представляет интерес проанализировать картину в целом, а не заниматься «жонглированием» отдельных параметров цифр и результатов в каждом исследовании порознь.

К чему можно прийти?

1) Практически все процитированные исследования и метаанализы изучили в качестве основного препарата из класса БАБ атенолол. Парадоксально, но анализ такого параметра, как частота назначений, показал, что атенолол назначался 1 (!), а в ряде исследований – 2 раза в сутки. $T_{1/2}$ атенолола – 6 ч. Это означает, что 18 ч (в первую очередь ранние утренние часы) пациент оставался без медикаментозного прикрытия. Опасность такого использования атенолола была описана еще в 1990 г. J.Neutel [30], проанализировавшим изменения суточного мониторирования АД при разных режимах приема атенолола. Эти рассуждения важны для интерниста, поскольку ставят на 1-ю позицию вопрос, на сколько часов гарантирована концентрация препарата в крови пациента?

Как видно из приведенных ранее данных, это важнейший параметр, несоблюдение которого делает терапию БАБ больных АГ профанацией. Таким образом, по-видимому, не препарат атенолол, а частота его назначения поставила под сомнение эффект БАБ в лечении АГ.

2) Возраст пациентов, включенных в исследования и метаанализы. Простое знание физиологии кровообращения позволяет отметить, что у молодых пациентов, страдающих АГ, превалируют большой сердечный выброс и гиперкинетический тип кровообращения с низким ПД, в то время как у пожилых пациентов доминирует высокое сосудистое сопротивление и высокое ПД. В 2006 г. был выполнен метаанализ, учитывающий возраст включенных в исследование пациентов до 60 лет и старше (145 811 пациентов в 21 рандомизированном исследовании). Проводились либо плацебо-контроль, либо контроль по другим гипотензивным препаратам в сравнении с плацебо. БАБ привели к снижению риска развития больших СС событий на 14% у молодых пациентов: 794 события у 19 414 молодых пациентов vs 1115 событий у 8019 пожилых больных в сравнении с другими препаратами (в этот раздел вошли такие важнейшие исследования, как NORDIL INVEST, CONVINCE, STOP-HYPERTENSION-2, ELSA, CAPP, UKPDS-39, HAPPHY TRIAL).

БАБ были так же эффективны, как и препараты сравнения у молодых: 1515 событий у 30 412 пациентов (относительный риск – ОР 0,97; 95% ДИ 0,88–1,07). Среди пожилых произошло 7405 событий у 79 775 пациентов (ОР 1,06; 95% ДИ 1,01–1,1), повысив в основном риск развития ОНМК.

Приведенные данные позволяют отказаться от бессмысленной дискуссии, можно или нельзя, полезно или опасно лечить больных АГ БАБ, и перевести ее в плоскость – как грамотно и кому назначать БАБ. Легко видеть, что ключевой вопрос перешел в плоскость частоты назначения, т.е. в вопрос постоянства концентрации препарата в крови пациента – постоянства эффекта.

Этот вывод позволяет совсем по-другому посмотреть на дискуссию по поводу ЧСС у больных АГ.

Опубликованный в 2007 г. анализ 32 клинических исследований показал, что у здоровых людей ЧСС является самостоятельным фактором риска развития СС смерти и общей смертности [32], причем эта закономерность справедлива как в случае наличия АГ, так и в ситуации с нормальным АД. Совместный анализ 3 крупнейших исследований Paris Prospective Study I Hypertension Ambulatory Recerding Venetia Study (HARVEST) и метаанализ Aboyans V (2006 г.) [33–35] позволили учесть: около 180 тыс. здоровых людей однозначно подтвердили мнение, что высокий уровень ЧСС в покое является независимым фактором риска развития общей и СС смертности. Однако для нашего анализа гораздо важнее исследование CASS (Coronary Artery Surgery Study) [36], в котором 24 913 пациентов помимо ИБС имели АГ либо СД, либо ожирение, либо комбинацию этих факторов риска. Из них 33,2% курили, а 34,8% вели малоактивный образ жизни. Возраст пациентов был от 50 до 73 лет. Через 14,7 года наблюдения было установлено, что ЧСС>83 уд/мин в покое достоверно увеличивала риск СС и общей смертности.

Эти наблюдения имеют большое значение для интерниста. Увеличение ЧСС в покое как у больных без ИБС, но с АГ [32], так и у больных с ИБС и АГ (установлен предел ЧСС>83 уд/мин) резко увеличивает смертность. А это означает, что контроль ЧСС в покое является самостоятельной целью лечения, что абсолютно противоречит данным метаанализа S.Bangalore [1], процитированным во вступлении в этот анализ. Интернист понимает под

Распределение снижения ЧСС после приема 50 мг метопролола сукцината ЗОК и метопролола тартрата

	2 ч	6 ч	9 ч	12 ч	24 ч
Метопролола сукцинат ЗОК	17	17	16	15	14
Метопролола тартрат	20	17	10	9	2

значением ЧСС не абстрактную цифру, а синоним короткой диастолы (если учесть, что миокард получает кровоснабжение в диастолу, то клинический смысл большого числа сердечных значений является очевидным). Снижение ЧСС под воздействием БАБ следует понимать только в контексте временного интервала, пока действующий БАБ действительно снижает ЧСС. Так, выполненное сравнение контроля ЧСС при однократном приеме метопролола сукцината ЗОК и метопролола тартрата показало следующее распределение снижения ЧСС после приема 50 мг препарата (см. таблицу).

Как видно из таблицы, метопролола сукцинат ЗОК при однократном применении гарантировал до 24 ч стабильного контроля ЧСС, в то время как другая соль метопролола – тартрат (соль винной кислоты) – ослабила контроль ЧСС на 50% уже к 12-му часу и вообще утратила его к 24-му часу. Приведенные данные становятся еще более понятными для клинициста, когда сопоставляются с концентрацией этих препаратов в крови. Метопролола тартрат достиг пика концентрации на 2-й час (200 нмоль/л), на 6-й час она составила 98 нмоль/л, а на 9-й – менее 50 нмоль/л. Динамика концентрации метопролола сукцината ЗОК (соль янтарной кислоты) была другой: со 2-го по 24-й час она колебалась в диапазоне 4–50 нмоль/л, т.е. была постоянной, что было гарантировано структурой таблетки ЗОК. Каждая таблетка ЗОК (zero order kinetic) содержит ровно 800 микрокапсул, покрытых полупроницаемой оболочкой, внутри которой находится метопролола сукцинат. Разрыв капсулы возможен только при определенном уровне осмотических сил, что гарантирует равномерность высвобождения препарата и поддержание его постоянной концентрации в крови (по анализу, у 17 здоровых людей концентрация на 24 ч составляет 56% от максимальной).

Завершение действия препарата означает возвращение прежнего числа сердечных сокращений. Таким образом, смысл снижения ЧСС – не в выраженности этого эффекта, а в его продолжительности в течение суток. Возвращаясь к метаанализу S.Bangalore [1], следует признать, что в нем не указаны ни препарат, ни достигнутый уровень ЧСС, ни продолжительность эффекта.

Подводя итог, можно сказать: контроль ЧСС у больного АГ – самостоятельная цель лечения. Безопасные пределы следует еще установить (сегодня мы ориентируемся на данные исследования INVEST), но уже сегодня применение БАБ для контроля ЧСС должно быть подчинено идее постоянства концентрации препарата в крови. Короткий $T_{1/2}$ препарата исключает (при 1–2-кратном приеме) суточный контроль ЧСС.

Проанализированные данные, бесспорно, являются важными клиническими и научными факторами, которые следует знать и учитывать в практической деятельности. Но ни один из этих фактов не умаляет роль грамотного применения БАБ в лечении АГ.

Использование БАБ у пациентов, страдающих АГ и имеющих высокую коморбидность

Больным АГ, имеющим ИБС, фибрилляцию предсердий (постоянную форму), ХСН, назначение БАБ является обязательным.

Представляет интерес рассмотреть роль БАБ:

1. Влияние на ГЛЖ. Роль БАБ подробно освещена в двух метаанализах и одном проспективном исследовании [38–40]. Результаты метаанализа A.Klingbeil (2003 г.) [39] показали, что БАБ вызвали регресс ГЛЖ всего на 6%, что в 2 раза ниже, чем эффект блокаторов рецепторов ангиотензина или АК, и даже на 2% ниже эффекта мочегонных. В более раннем метаанализе [38] было показано, что эффективность БАБ с выраженной периферической вазодилатацией карведилола более выражена и равна 11% регрессии ГЛЖ. Такой же эффект карведилола был подтвержден в проспективном исследовании у пожилых пациентов. В исследовании LIFE атенолол оказался достоверно более слабым препаратом в снижении ГЛЖ, чем сартан лозартан. Таким образом, БАБ никогда не рассматривались как препараты, эффективно корригирующие ГЛЖ.

2. Влияние на толщину интима–медиа (ТИМ). ТИМ сонной артерии в момент рождения ребенка составляет 0,2 мм. Критическим считается уровень 0,9 мм. Толщина более 0,9 мм является фактором риска прогрессии атеросклероза и развития ОНМК и ГЛЖ. Для клинициста важно, что измененная ТИМ, как правило, ассоциируется с утренними подъемами АД (что требует пристального контроля за уровнем АД в ранние утренние часы). Известна роль АК и статинов в коррекции этого показателя. Роль БАБ менее значима. Изучалось влияние атенолола в сравнении с АК (исследование ELSA) и сартаном лозартаном в исследовании LIFE и метопролола сукцината ЗОК – в исследовании BCAPS. Атенолол в разы уступал в эффективности влияния на ТИМ препаратам сравнения. Метопролола сукцинат ЗОК в низкой дозе 25 мг сопоставим с эффектом плацебо у практически здоровых лиц (с начальными признаками поражения сонных артерий) в течение 36 мес. Уже через 18 мес было достигнуто достоверное различие между группами.

Важно, что метопролола сукцинат задерживал развитие ТИМ даже у пациентов с уровнем общего холестерина выше 6,5 ммоль/л [41].

Сравнение эффективности БАБ с периферической вазодилатацией (карведилол) и метопролола тартрата показало достоверное превосходство карведилола в замедлении прогрессии ТИМ [42].

3. Влияние на функцию почек

В настоящее время нефропротективное действие БАБ на СКФ и протеинурию у больных с АГ неизвестно. Доказано влияние у больных с ХСН и больных со сниженной систолической функцией ЛЖ.

Таким образом, БАБ представляются наиболее эффективными только в снижении ЧСС и удлинении диастолы, что приводит к двойному эффекту: увеличению кровоснабжения миокарда и снижению ЧСС. Продолжительность и стабильность эффекта, определяемые стабильностью концентрации препарата в крови на протяжении 24 ч, являются главной целью интерниста. Влияние метаанализов, посвященных связи снижения ЧСС и роста неблагоприятных клинических исходов у больных АГ на повседневную практику, должно быть минимизировано с учетом высказанной ранее критики. Целесообразно в ближайшее время опубликовать мнение экспертов по этой проблеме.

Литература

1. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. Cardiology 2008; 52 (18): 1482–9.
2. Bangalore S, Steg G, Deedwania P et al. b-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease JAMA 2012; 308 (13): 1340–9.
3. Nakamura M, Sato K, Nagano M. Estimation of aortic systolic blood pressure in community-based screening: the relationship between clinical characteristics and peripheral to central blood pressure differences. J Hum Hypertens 2005; 19: 251–3.
4. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR. High Central Pulse Pressure Is Independently Associated With Adverse Cardiovascular Outcome: The Strong Heart Study J Am Coll Cardiol 2009; 54 (18): 1730–4.

5. Rashmer R. Functional anatomy and control of the heart. Cardiovascular Dynamics 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1975.
6. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М.: Медицина, 1976.
7. Manisty CH, Hughes AD, Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. Br J Clin Pharmacol 2013; 75 (1): 79–92.
8. Williams B, Lacy P for the CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics Analysis From the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 705–13.
9. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113: 1213–25.
10. Kolloch R, Legler UF, Champion A et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/trandolapril STudy (INVEST) Eur Heart J 2008; 29 (10): 1327–34.
11. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF for the COMET investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 7–13.
12. Ong K, Delerme S, Pannier B et al on behalf of the investigators. Aotic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. J Hypertension 2011; 29:1034–42.
13. Грибкова И.В., Шуберт Р., Серебряков В.П. NO активизирует Ca2+-активизируемый K+ ток гладкомышечных клеток хвостовой артерии крысы через GMP-зависимый механизм. Кардиология. 2002; 40 (8): 65–70.
14. Mongrain R, Cabau JR. Role of Shear Stress in Atherosclerosis and Restenosis After Coronary Stent Implantation Revista Espanola de Card 2006; 59 (1): 1–4.
15. Lee CS, Tarbell JM. Influence of vasoactive drugs on wall shear stress distribution in the abdominal aortic bifurcation: an in vitro study. Ann Biomed Eng 1998; 26 (2): 200–12.
16. Gnasso A, Carallo C, Irace C. Association Between Intima–Media Thickness and Wall Shear Stress in Common Carotid Arteries in Healthy Male Subjects Circulation 1996; 94: 2–1489, 3257–62.
17. Kveiborg B, Hermann T, Atheline Major-Pedersen A et al. Metoprolol compared to carvedilol deteriorates insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes – a randomized study. Cardiovasc Diabetology 2010; 9: 21–30.
18. Falkner B, Kushner H. Treatment With Metoprolol Succinate, a Selective Beta Adrenergic Blocker, Lowers Blood Pressure Without Altering Insulin Sensitivity in Diabetic Patients The J Clin Hypertension 2008; 10 (1): 51–7.
19. Bakris G, Fonseca V, Katholi R et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2004; 292: 2227–36.
20. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (Suppl. 11): S96–9.
21. Hansson L, Lindholm L, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity in hypertension: the Captopril Preventional Project (CAPP) randomised trial. Lancet 1999; 353: 611–6.
22. Adler AI, Stratton IM, Neil H et al on behalf of the UK Prospective Study group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 412–9.
23. Agarval A, Haddad N, Hebert LA. Progression of kidney disease: Diagnosis and management. In: Moloni D, Craig J eds. Evidence-Based Nephrology. Hoboken, NJ: Wiley 2003; 5 (2): 159–67; 2008; p. 311–22.
24. Sica DA. The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial: what more have we learned? J Clin Hypert 2003; 5 (2): 159–6723.
25. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U . Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. JAMA 1998; 279: 1903–7.
26. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al for the LIFE study group. 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. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364: 1684–9.
28. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
29. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366:1545–53.
30. Neutel JM, Schnaper H, Cheung DG et al. Antihypertensive effects of beta-blockers administered once daily: 24-hour measurements. Am Heart J 1990; 120: 166–71.
31. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. CMAJ 2006; 174: 1737–42.
32. Hjalmarson Б. Heart rate: An independent risk factor in cardiovascular disease. Eur Heart J 2007; 9 (Suppl. F): F3–7.
33. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. N Engl J Med 2005; 352: 1951–8.
34. Palatini P, Dorigatti F, Zaetta V et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: The HARVEST Study. J Hypertens 2006; 24: 1873–80.
35. Aboyans V, Criqui M. Can we improve cardiovascular risk prediction beyond risk equations in the physician's office? J Clin Epidemiol 2006; 59: 547–58.
36. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26: 967–74.
37. Wieselgren I, Lundborg P, Sandberg A et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of metoprolol controlled release (CR/ZOK) 50 mg in young subjects J Clin Pharmacol 1990; 1 (30): S28–S32.
38. 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.
39. Klingbeil A, 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.
40. Verza M, Ammendola S, Cambardella A et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive elderly patients with carvedilol. Arch Gerontol Geriatr 1996; 22 (Suppl. 1): 143–7.
41. 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.
42. Marfella R, Siniscalchi M, Nappo F et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. Am J Hypertens 2005; 18: 308–31.

Гипертрофия левого желудочка и ренин-ангиотензин-альдостероновая система: в фокусе блокаторы AT_1-ангиотензиновых рецепторов

А.В.Барсуков[1], Д.В.Глуховской[1], М.С.Таланцева[1], З.В.Багаева[2], Е.В.Пронина[3], М.П.Зобнина[1], Т.С.Свеклина[1], А.Е.Коровин[1]
[1]ФГКВОУ ВПО Военная медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны РФ, Санкт-Петербург;
[2]ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн», Москва;
[3]Санкт-Петербургский филиал ФГБМУ «Медицинский центр при Спецстрое России»

Резюме
Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – один из компонентов сердечно-сосудистого континуума, определяющих прогноз пациента с артериальной гипертензией (АГ). Патогенез ГЛЖ имеет мультифакторный характер. Важная роль в развитии гипертрофии кардиомиоцитов, интракардиального фиброза, дилатации полости левого желудочка (ЛЖ) принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Фармакологическая блокада РААС составляет основу терапии, ориентированной на достижение регресса ГЛЖ. Применение телмисартана считается высокообоснованным подходом к лечению пациента с АГ, имеющего ГЛЖ.
Ключевые слова: *артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, телмисартан.*

Left ventricular hypertrophy and renin-angiotensin-aldosterone system: AT_1-receptor blockers are in the focus
A.V.Barsukov, D.V.Glukhovskoy, M.S.Talantseva, Z.V.Bagaeva, E.V.Pronina, M.P.Zobnina, T.S.Sveklina, A.E.Korovin

Summary
Left ventricular hypertrophy (LVH) is one of the cardio-vascular continuum components, determining the prognosis of patient with essential hypertension (EH). Pathogenesis of LVH has a multifactor character. Important role in development of cardiomyocites hypertrophy, Intracardiac fibrosis, left ventricle cavity dilation belongs to renin-angiotensin-aldosteron system (RAAS). Pharmacologic blockade of RAAS composes the basis of therapy, directed to LVH regress. Application of Telmisartan is considered high-reasonable approach to treatment of EH-patient with LVH.
Key words: *essential hypertension, left ventricular hypertrophy, renin-angiotensin-aldosteron system, Telmisartan.*

Сведения об авторах
Барсуков Антон Владимирович – д-р мед. наук, доц., зам. нач. каф. госпитальной терапии ФГКВОУ ВПО Военная медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны РФ. E-mail: avbarsukov@yandex.ru
Глуховской Дмитрий Владимирович – ассистент каф. госпитальной терапии ФГКВОУ ВПО Военная медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны РФ
Таланцева Марина Сергеевна – канд. мед. наук, докторант 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГКВОУ ВПО Военная медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны РФ
Багаева Зарина Владиковна – кан. мед. наук, врач-кардиолог ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн» Департамента здравоохранения г. Москвы
Пронина Елена Вячеславовна – канд. мед. наук, зам. нач. Санкт-Петербургского филиала ФГБМУ «Медицинский центр при Спецстрое России»
Зобнина Мария Павловна – врач кабинета функциональной диагностики клиники госпитальной терапии ФГКВОУ ВПО Военная медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны РФ
Свеклина Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГКВОУ ВПО Военная медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны РФ
Коровин Александр Евгеньевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. НИЛ боевой травмы ФГКВОУ ВПО Военная медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны РФ

Актуальность проблемы ГЛЖ

Россия относится к странам со значительной распространенностью АГ: повышенным артериальным давлением (АД) страдают 40% взрослого населения России, что несколько превышает аналогичный показатель в странах Западной Европы и Северной Америки [1]. Примечательно, что в последние годы, несмотря на активные профилактические меры, проводимые в государственном масштабе, продолжает сохраняться тенденция к возрастанию заболеваемости АГ среди россиян [2]. Встречаемость этого заболевания с возрастом увеличивается, достигая среди пожилых людей 80%. По распространенности, тяжести осложнений, моральному и материальному ущербу АГ является одной из главных медико-социальных проблем современности, так как ассоциируется с резким увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ESH/ESC 2009) [3].

Неоспоримым является положение о роли АГ как фактора патогенеза поражений органов-мишеней и связанных с ними осложнений – церебральных и когнитивных, коронарных и аортальных, офтальмологических и почечных, приводящих к росту инвалидизации и смертности пациентов. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы является неизменным атрибутом гипертонической болезни. К числу наиболее частых структурно-функциональных изменений сердца при АГ относят ГЛЖ и его диастолическую дисфункцию. Термин «ремоделирование», дополняющий понятие ГЛЖ, подразумевает весь комплекс изменений, возникающих на различных уровнях – от макроскопического до биохимического [3].

Гипертрофия миокарда при АГ, с одной стороны, представляет собой компенсаторную реакцию, обеспечивающую сердцу в течение определенного периода времени возможность работать в условиях повышенного АД. С другой стороны, это один из этапов прогрессирования изменений сердца, следствием которого является формирование дисфункции ЛЖ и развитие сердечной недостаточности [5]. Развитие ремоделирования сердца у пациента с гипертензией выступает в качестве важного элемента сердечно-сосудистого континуума.

Признанной классификацией вариантов геометрии ЛЖ при АГ является классификация, предложенная A.Ganau, которая выделяет концентрическую и эксцентрическую ГЛЖ, концентрическое ремоделирование и нормальную геометрию миокарда [6]. Частота встречаемости ГЛЖ во взрослой популяции существенно варьирует в зависимости от возрастной и гендерной принадлежности, наличия или отсутствия АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, метода верификации ГЛЖ.

Частота выявления ГЛЖ у больных АГ повышается с возрастом (от 6% среди лиц моложе 30 лет до 43% среди лиц старше 70 лет по данным электрокардиографического

(ЭКГ) и ультразвукового методов исследований) [7]. Кроме того, частота выявления ГЛЖ зависит от степени АГ (от 20% при мягкой до 50% и более при тяжелой) и применяемого метода исследования: от 7% по данным ЭКГ и 45% по данным эхокардиографии и до 70% по данным магнитно-резонансной томографии и вентрикулографии [8].

Выполненный авторами настоящей статьи ретроспективный анализ 1906 историй болезни пациентов – жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 45 до 75 лет, страдающих гипертонической болезнью II–III стадии (1–3 степень повышения АД в соответствии с классификацией ESH/ESC, 2007) позволил также получить опирающееся на результаты ультразвукового исследования представление о характере структурно-функциональных изменений со стороны ЛЖ. Так, у 885 (46,4%) пациентов наблюдалась нормальная геометрия сердца, у 287 (15%) пациентов отмечалось концентрическое ремоделирование ЛЖ, у 418 (21,9%) пациентов – концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, у 316 (16,7%) пациентов – эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ [9].

Распределение вариантов изменения геометрии ЛЖ при гипертензии существенно зависит от характера сопутствующей патологии. Так, проанализировав данные эхокардиографических исследований у 158 пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом (СД) типа 2 и 133 пациентов с АГ в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП), сопоставимых между собой по возрасту (64±7 и 67±8 лет соответственно, $p>0,05$), полу, индексу массы тела и индексу массы миокарда ЛЖ – ИММЛЖ (141±17 и 136±17 г/м^2, $p>0,05$), Т.С.Свеклиной (2011) было показано следующее. Среди пациентов с АГ в сочетании с СД типа 2 весьма часто выявлялась концентрическая ГЛЖ (48%), значительно реже эксцентрическая ГЛЖ (25%), нормальная геометрия ЛЖ (16%), концентрическое ремоделирование ЛЖ (11%). Среди пациентов с АГ в сочетании с ФП доли больных с эксцентрической и концентрической ГЛЖ оказались сходными (32 и 36%), нормальная геометрия ЛЖ встречалась у 22% лиц и концентрическое ремоделирование ЛЖ наблюдалось у 10% пациентов [10].

В более раннем исследовании, выполненном на достаточно большом архивном материале (анализ 5714 историй болезни), нами было установлено, что в 0,91% случаев эссенциальной АГ встречалась асимметричная ГЛЖ [11]. Схожая частота встречаемости этого редкого варианта ГЛЖ была отмечена в работе Е.В. Шляхто (1999) [4].

ГЛЖ и прогноз

Прогностическое значение ГЛЖ при гипертензии очевидно, поскольку ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, заболеваний и смертности [12, 13]. Наличие ГЛЖ почти автоматически позволяет отнести пациента к категории так называемого высокого риска кардиоваскулярных осложнений. Среди лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии, но с признаками ГЛЖ на ЭКГ, 33% мужчин и 21% женщин умирают в течение 5 лет. Примечательно, что увеличение ММЛЖ на 100 г ассоциируется с возрастанием риска смертности от различных причин более чем в 2 раза [14]. Как элемент сердечно-сосудистого континуума, ГЛЖ сопоставима с хронической болезнью почек по предопределению неблагоприятного прогноза в отношении возникновения ишемического инсульта у пациентов с АГ [15].

R.B.Devereux и соавт. (2001) [16] представили метаанализ 20 исследований, проведенных в период с 1960 по 2000 г., в которые были включены в общей сложности 48 545 человек. Установленный риск кардиоваскулярной смертности у пациентов с ГЛЖ составил 2,3 (95% доверительный интервал – ДИ 1,5–3,5), риск смерти от всех причин – 2,5 (95% ДИ 1,5–8,0). В обсервационном исследовании P. Verdecchia и соавт. (1998) [17], в котором приняли участие 430 пациентов с неосложненной АГ (средний возраст 48 лет), было установлено, что частота кардиоваскулярных осложнений в группе больных, ИММЛЖ которых превышал 125 г/м^2, почти в 2,5 раза оказалась выше таковой у лиц с нормальным ИММЛЖ, составив 3,9 случая на 100 человеко-лет (в группе контроля – 1,6 случая на 100 человеко-лет). Подобные результаты получены в крупном итальянском исследовании MAVI (45 центров, 1033 больных АГ, медиана наблюдения 3 года). Общий риск сердечно-сосудистых событий в группе лиц с нормальной ММЛЖ составил 1,3, а в группе больных с ГЛЖ – 3,2 случая на 100 человеко-лет. Авторы исследования установили, что при увеличении ИММЛЖ на каждые 39 г/м^2 риск кардиоваскулярных осложнений возрастал на 40% [18]. В опубликованном метаанализе 8 крупных рандомизированных исследований, включавшем данные 24 390 пациентов с АГ, ГЛЖ оказалась более значимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, чем возраст, АГ, СД, инфаркт миокарда в анамнезе и почечная недостаточность, уступив лишь мужскому полу и инсульту в анамнезе [19].

Наличие ГЛЖ ассоциируется с нарушением коронарной гемодинамики, ускорением прогрессирования коронарного атеросклероза, снижением коронарного резерва, возникновением стенокардии, систолической и диастолической дисфункции сердца и жизнеугрожающих аритмий. ГЛЖ служит независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и других форм кардиоваскулярной патологии. Так, во Фремингемском исследовании 4-летнее наблюдение за имеющими ГЛЖ 388 мужчинами и 682 женщинами в возрасте 59–90 лет показало, что наличие ГЛЖ ассоциируется с четырехкратным увеличением риска инфаркта миокарда, более тяжелым его течением и высоким риском жизнеугрожающих осложнений [20].

Прогностический анализ пациентов с АГ, основанный на массовых (скрининговых) ультразвуковых исследованиях сердец, свидетельствует о существенной роли ГЛЖ. Так, в некоторых обсервационных исследованиях было продемонстрировано, что выявленная при эхокардиографии ГЛЖ повышает относительный риск возникновения ИБС более чем в 2 раза, инсульта – более чем в 3 раза, сердечной недостаточности – почти в 8 раз [21]. Столь значимая связь между наличием ГЛЖ и риском ишемических событий объясняется, прежде всего, снижением на фоне ГЛЖ коронарного резерва, сопутствующей эндотелиальной дисфункцией, относительной ишемией гипертрофированного миокарда при недостаточном его кровоснабжении. Гипертрофия миокарда потенциально аритмогенна независимо от ее степени. Гипертрофированные кардиомиоциты и разрастание соединительной ткани – это факторы электрической гетерогенности миокарда. Для гипертрофии миокарда любого происхождения характерны желудочковые эктопии, а при вовлечении в процесс левого предсердия возникают разнообразные суправентрикулярные нарушения ритма сердца [22]. По данным Фремингемского исследования у больных с ГЛЖ желудочковые нарушения ритма встречаются чаще, чем у здоровых лиц. Среди этих нарушений преобладающими являются желудочковая экстрасистолия и неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии. Механизмы развития нарушений ритма при ГЛЖ окончательно не установлены, но они, очевидно, разнообразны и включают в себя как непосредственные изменения электрофизиологических свойств сердечной мышцы вследствие ее гипертрофии и фиброза, так и опосредованные причины, связанные со снижением коронарного резерва, систолической и диастолической дисфункцией, активацией симпатической нервной системы и других нейрогуморальных систем [12]. Фремингемское исследование продемонстрировало прирост частоты встречаемости ФП в 1,45 раза при увеличении ИММЛЖ на каждые 40 г/м^2 [23]. В последующем было установлено, что ГЛЖ увеличивает риск ФП в 3–4 раза при одинаковом возрасте пациентов, и каждые 4 мм утолщения стенки ЛЖ приводят к увеличению риска ФП на 28% [24]. ГЛЖ сопро-

вождается увеличением объема левого предсердия, что также вносит существенный вклад в возникновение суправентрикулярных нарушений ритма.

Нами было проанализировано 1116 историй болезни пациентов с эссенциальной АГ 1–3 степени, средний возраст которых составил 57 лет. У 46% пациентов наблюдался увеличенный индексированный по площади поверхности тела объем левого предсердия (31±5,5 мл/м^2), а у 54% – нормальный (22±3,2 мл/м^2). Лица с нормальным объемом левого предсердия характеризовались достоверно меньшими величинами ИММЛЖ, чем пациенты с увеличенным объемом левого предсердия (124±15 и 150±31 г/м^2 соответственно, p<0,001). Частота указаний в анамнезе на любую из форм ФП по определению оказалась выше среди лиц с увеличенным объемом левого предсердия (26 и 10% соответственно, p<0,001) [25].

В последние два десятилетия появился ряд работ, отражающих важность прогностического значения различных вариантов геометрии ЛЖ. Так, данные Фремингемского исследования показали, что концентрическая гипертрофия характеризуется худшим общим прогнозом по сравнению с эксцентрической ГЛЖ, концентрическим ремоделированием ЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ [26]. В ранее опубликованной работе J.Ghali и соавт. (1991) [27], были приведены результаты девятилетнего динамического наблюдения за пациентами с ГЛЖ, имеющими и не имеющими сопутствующую ИБС. Авторы показали, что концентрическая гипертрофия сопровождалась более высоким риском смерти, чем эксцентрическая, хотя влияние на прогноз относительной толщины стенок ЛЖ оказалось менее значительным чем ИММЛЖ. В пятилетнем проспективном исследовании, выполненным под руководством А.О.Конради (2005) [12], был осуществлен анализ исходов у 450 больных неосложненной АГ. По данным экспоненциального регрессионного анализа, признаками, определяющими сроки достижения комбинированной конечной точки (смерть + инсульт + инфаркт миокарда), оказались возраст пациентов и толщина задней стенки ЛЖ. Концентрическая ГЛЖ сопровождалась существенным увеличением риска неблагоприятных исходов по сравнению с эксцентрической. Расхождение «кривых дожития» в этих группах было также отмечено для инфаркта миокарда [12]. Авторами указанного проспективного наблюдения было отмечено, что наличие концентрической ГЛЖ у пациента с исходно неосложненным течением АГ является самостоятельным фактором риска неблагоприятного прогноза, прежде всего в отношении развития ИБС и ее осложнений.

Нами был ретроспективно оценен общий прогноз 368 пациентов, страдающих эссенциальной АГ с учетом принадлежности к концентрическому или эксцентрическому варианту ГЛЖ. Средняя продолжительность ретроспективного наблюдения составила 4,9 года. На исходном этапе у 220 пациентов была выявлена концентрическая ГЛЖ (средний возраст 64,4±14,3 года, 59% мужчин), у 148 пациентов – эксцентрическая ГЛЖ (средний возраст 65,2±13,8 года, 60% мужчин). Следует принять во внимание, что к моменту начала наблюдения за больными часть из них имела в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда (26,1% лиц среди пациентов с концентрической ГЛЖ и 24,8% лиц среди пациентов с эксцентрической ГЛЖ соответственно). Включенные в исследования больные были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, ИММЛЖ [162±58 г/м^2 у лиц с концентрической ГЛЖ и 158±61 г/м^2 у лиц с эксцентрической ГЛЖ (p>0,05)]. Общая смертность по истечении наблюдения составила 29,7% среди лиц с концентрической ГЛЖ и 28,5% среди лиц с эксцентрической ГЛЖ (p>0,05). Более 90% летальных исходов в каждой группе имели кардиоваскулярный характер [28]. Исследования K.Kohara и соавт. (1999) [29] по изучению взаимосвязи ГЛЖ у больных АГ и асимптомного поражения головного мозга показали, что концентрическая ГЛЖ является предиктором наличия у пациента доклинического поражения центральной нервной системы, выражающегося в развитии лейкоареоза.

Особенности патогенеза ГЛЖ. Роль РААС

Данные о патогенезе гипертрофии миокарда у больных АГ во многом спорные и неполные. Не представляется возможным объяснить выраженную вариабельность массы миокарда с позиций только лишь нагрузки давлением. Большое значение имеют активация определенных участков генома, молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, клинически выражающиеся в динамике размера, формы и функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фактора [6]. На процесс сердечного ремоделирования влияют гемодинамические условия, нейрогормональная активация и ряд других факторов, которые в настоящее время активно изучаются. Модель развития ГЛЖ предполагает три основных механизма, которые могут одновременно встречаться у одного и того же пациента: увеличение массы кардиомиоцитов, возрастание соединительнотканного компонента миокарда, расширение полости ЛЖ [17]. При ГЛЖ происходит структурная перестройка всех компонентов миокарда: кардиомиоцитов, интерстиция, внутримиокардиальных коронарных артерий [30]. Морфологическим субстратом ремоделирования ЛЖ являются процессы, происходящие на всех уровнях структурной организации сердца. Перестройка кардиомиоцитов изначально направлена на увеличение их сократительной способности. По мере прогрессирования ГЛЖ организация и форма кардиомиоцитов отчетливо нарушаются. Последняя фаза гипертрофии характеризуется утратой сократительных элементов, дезорганизацией мышечных волокон, образованием участков соединительной ткани, заменяющей мышечную. Развивается перикардиомиоцитарный (интерстициальный) и периваскулярный фиброз, который является специфичной реакцией на высокую постнагрузку и действие нейрогормональных факторов. Меняются электрические и механические свойства гипертрофированного миокарда.

Среди нейрогуморальных факторов, ассоциирующихся с развитием ГЛЖ, следует отметить повышение активности симпатико-адреналовой системы и РААС. Избыточное образование норадреналина и ангиотензина II с последующим связыванием с рецепторами приводит к вазоконстрикции, активации гипертрофии и пролиферации, а гиперальдостеронемия – к задержке жидкости, коллагенообразованию и фиброзу [31]. Примечательно, что у некоторых больных АГ без ГЛЖ уровень карбоксиконцевого пропептида проколлагена 1-го типа оказывается даже выше, чем у лиц с ГЛЖ, позволяя предположить, что процессы фиброза опережают по времени формирование ГЛЖ [32]. Уровень ангиотензина II коррелирует с массой миокарда: чем он выше, тем больше вероятность развития ГЛЖ. Своеобразной яркой моделью участия РААС в ремоделировании сердца могут быть пациенты с первичным гиперальдостеронизмом. Минералокортикоидный эксцесс у таких больных реализуется формированием ГЛЖ, выраженной в значительно большей мере, чем у пациентов с эссенциальной АГ [33, 34]. Частота возникновения таких кардиоваскулярных осложнений, как инсульт, инфаркт, мерцательная аритмия у больных первичным гиперальдостеронизмом в 4,2; 6,5 и 12,1 раза соответственно выше, чем у нормотензивных субъектов с нормальным минералокортикоидным обменом [35].

Применительно к ГЛЖ, значимость клеточных механизмов, присущих альдостерону, доказывается наличием четкой взаимосвязи между его содержанием в плазме крови и величиной ММЛЖ у лиц с эссенциальной АГ [36]. Пациенты, у которых уровень альдостерона относительно повышен (даже в пределах физиологического диапазона значений), склонны к развитию скорее концентрической ГЛЖ, нежели эксцентрической. Перегрузка давлением в сочетании с нейрогормональными эффектами, в частности, при-

Boehringer Ingelheim

МИКАРДИС® 80 мг

ТЕЛМИСАРТАН 80 мг

МИКАРДИСПЛЮС®

ТЕЛМИСАРТАН 80 мг + ГИДРОХЛОРОТИАЗИД 12,5 мг

Власть над давлением

МИКАРДИС® – первый и единственный доступный для клинической практики БРА с двумя механизмами действия*

Информация по медицинскому применению препарата Микардис®.
Торговое название: *Микардис® (Micardis®).*
Регистрационный номер: *П N015387/01 от 15.12.2009 г.*
Международное непатентованное название: *Телмисартан (Telmisartan).*
Лекарственная форма: *таблетки. Состав: в одной таблетке содержится 40 мг или 80 мг телмисартана.* ***Показания к применению:*** *артериальная гипертензия; снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.*
Противопоказания: *повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата, непереносимость фруктозы, беременность, период кормления грудью, обструктивные заболевания желчевыводящих путей, выраженные нарушения функции печени, возраст пациента до 18 лет.* ***Взаимодействия:*** *Микардис® может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. Другие клинически значимые взаимодействия не установлены.* ***Дозировка и назначение:*** ***Взрослые:*** *рекомендуемая начальная доза Микардиса — 40 мг один раз в день. В случаях, когда оптимальное снижение артериального давления не достигается, дозу Микардиса можно увеличить до 80 мг в день.* ***Пожилые:*** *коррекция доз не требуется.* ***Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности:*** *рекомендуемая доза — 1 таблетка препарата Микардис® 80 мг 1 раз в сутки. В начальный период лечения может потребоваться дополнительная коррекция АД.* ***Побочное действие:*** *головокружение, бессонница, тревожность, депрессия, судороги, инфекции верхних дыхательных путей, выраженное снижение артериального давления, брадикардия, тахикардия, боль в груди, диспепсия, абдоминальные боли, повышение активности «печеночных» трансаминаз, миалгия, артралгия, симптомы, подобные тендиниту, инфекции мочевыводящей системы, сепсис, боль в спине и др.* ***Форма выпуска:*** *таблетки по 40 и 80 мг.* ***Условия хранения:*** *хранить при температуре не выше 30 °С в защищенном от влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте.* ***Срок годности:*** *4 года.* ***Условия отпуска из аптек:*** *по рецепту врача.*

МикардисПлюс® (MicardisPlus®). Рег. номер: П N015915/01 от 22.07.2009 г. (телмисартан + гидрохлоротиазид).

® Микардис 40 мг, Микардис 80 мг, МикардисПлюс являются зарегистрированными торговыми марками ООО «Берингер Ингельхайм».

Перед назначением любого упомянутого препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению.

ООО «Берингер Ингельхайм»,
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16 А, стр. 3.
Тел. +7 (495) 544-50-44

* *Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Системные гипертензии 2010; 4:5-9.*

Реклама

стимуляции циркулирующим ангиотензином II способствуют высвобождению норадреналина из нервного окончания [52]. Активация РААС приводит к увеличению высвобождения норадреналина в симпатических окончаниях, повышению восприимчивости адренорецепторов к медиатору, увеличению активности центрального звена симпатической регуляции [53].

Современные подходы к фармакотерапии больных АГ с ГЛЖ

Анализ обобщенных данных (4 исследования; 1145 больных), основанный на результатах преимущественно ультразвуковых исследований, показал, что ежегодная частота развития сердечно-сосудистых осложнений при прогрессирующей ГЛЖ составляет от 13 до 59%, а при обратном развитии ГЛЖ – от 7 до 12% [54]. Современные тенденции антигипертензивной терапии требуют не только снижения АД, но и воздействия на обратимые или поддающиеся коррекции факторы риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Ряд авторов считает, что корригирующее влияние немедикаментозных средств на ремоделирование миокарда сравнимо с действием некоторых лекарственных препаратов [55]. В 4-летнем исследовании TOMHS соблюдение диетических рекомендаций и изменение образа жизни привело к существенному уменьшению массы миокарда, а сочетание с антигипертензивной терапией обеспечивало лишь незначительный дополнительный эффект [56]. Исходя из патогенеза ГЛЖ, методы немедикаментозного воздействия направлены в основном на уменьшение массы тела и потребления поваренной соли. При применении вышеуказанных мер отмечается не только снижение АД, но и уменьшение гипертрофии миокарда. Сообщается о позитивном (и даже не зависящем от уровня АД) влиянии снижения массы тела на обратное развитие ГЛЖ [57]. В ряде работ показано, что динамическая физическая нагрузка, которая нередко благоприятно влияет на уровень АД, не уменьшает массы миокарда, однако способствует трансформации концентрической гипертрофии в эксцентрическую, более благоприятную в прогностическом отношении [55].

Регресс ГЛЖ на фоне лечения АГ сопровождается уменьшением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений на 50% и более [58], поэтому в настоящее время обязательным критерием успешности антигипертензивной терапии считается обеспечение протективного действия на органы-мишени. Хорошо известно, что антигипертензивная терапия посредством снижения АД может обеспечить регресс ГЛЖ. Вместе с тем, при сопоставимой антигипертензивной эффективности антигипертрофический потенциал используемых для лечения АГ средств неодинаков, что может быть обусловлено различным характером их воздействия на симпатико-адреналовую, РААС и пролиферативные процессы.

ИАПФ и блокаторы AT_1-ангиотензиновых рецепторов в отличие от других антигипертензивных препаратов характеризуются наиболее выраженными дополнительными (негемодинамическими) свойствами, актуальными для снижения ММЛЖ. Каждый из названных классов препаратов обеспечивает снижение степени патогенетически важного участия ангиотензина II – главного эффекторного гормона РААС, играющего ключевую роль в не зависящей от снижения АД индукции ГЛЖ. Считается твердо доказанной способность ИАПФ улучшать функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и качество жизни, уменьшать ГЛЖ у пациентов с АГ [59].

Открытие сартанов, ограничивающих эффекты ангиотензина II посредством блокады одноименных рецепторов 1-го типа (AT_1), значительно усилило интерес к изучению патофизиологической роли ангиотензина II и простимулировало ряд исследований с целью оценить эквивалентность блокаторов AT_1-ангиотензиновых рецепторов и ИАПФ в лечении гипертензии, обеспечении регресса ГЛЖ, профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Актуальность прямой блокады AT_1-рецепторов обусловлена, по меньшей мере, тем, что 80% ангиотензина II, продуцируемого локальной интракардиальной РАС, образуется с участием не АПФ, а иных альтернативных ферментативных систем, в частности, химазных [60]. Таким образом, применение сартанов обеспечивает блокаду эффектов ангиотензина II независимо от АПФ-обусловленных механизмов.

Сартаны специфически блокируют взаимодействие ангиотензина II с одноименным рецептором 1-го типа, тем самым препятствуя эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции, росту кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, усилению коагуляции и симпатического паттерна. Установлено, что селективная блокада AT_1-рецепторов приводит к увеличению плазменного и тканевого уровня ангиотензина II, который оказывает стимулирующее воздействие на одноименные рецепторы 2-го типа (AT_2), способствуя возрастанию продукции оксида азота [61] и замедлению пролиферативных процессов. Имеются указания о пользе применения сартанов с точки зрения уменьшения опосредованного активацией АТ-рецептора оксидативного стресса [62]. Таким образом, селективная блокада AT_1-рецепторов прямо и опосредованно (через рецепторы 2-го типа) способствует благоприятным гемодинамическим и органопротективным последствиям. В многочисленных лабораторных моделях ГЛЖ была доказана способность средств-блокаторов РААС уменьшать не только массу ЛЖ, но и выраженность миокардиального фиброза [63].

Эффективность лозартана, валсартана, ирбесартана, кандесартана, телмисартана применительно к снижению ММЛЖ подтверждена в различных клинических исследованиях, предполагая наличие подобного класс-эффекта блокаторов AT_1-ангиотензиновых рецепторов [46]. В 2003 г. были опубликованы результаты метаанализа 80 небольших рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, согласно которым блокаторы AT_1-ангиотензиновых рецепторов заняли лидирующие позиции по способности обеспечить регресс ГЛЖ [64], что принципиально подчеркнуло кардиопротективную значимость фармакологической блокады РААС.

R.H.Fagard и соавт. (2009) [65], выполнив метарегрессионный парный анализ 78 исследований, посвященных влиянию антигипертензивной терапии на динамику ГЛЖ, показали, что сартаны достоверно превзошли другие классы препаратов. 40% исследований, вошедших в метаанализ, были посвящены монотерапии. Средняя продолжительность наблюдения за динамикой ММЛЖ составила 6 мес. При обобщенной оценке эффективности антигипертензивной терапии было установлено, что к моменту завершения исследований ММЛЖ снизилась в среднем на 10% от исходных величин. Важно отметить, что максимальный регресс ГЛЖ, отмеченный на фоне терапии сартанами, коррелировал с наибольшей степенью снижения систолического АД, наблюдавшейся у этих препаратов по сравнению с другими антигипертензивными средствами. Данные парных сравнений эффективности антигипертензивной терапии применительно к динамике ГЛЖ в метаанализе R.H.Fagard и соавт. (2009) [65] приведены в таблице 2.

Поскольку ГЛЖ и показатели суточного мониторирования АД тесно взаимосвязаны, применение телмисартана, обеспечивающего длительный и устойчивый контроль АД, может быть ассоциировано с более выраженным регрессом ГЛЖ по сравнению с иными лекарственными агентами, обладающими менее пролонгированным антигипертензивным действием [66]. Длительный антигипертензивный эффект телмисартана обусловлен особенностями его фармакокинетического профиля: период полувыведения препарата составляет не менее 24 ч, степень сродства к AT_1-рецептору превышает таковой у других сартанов (период полудиссоциации составляет не менее

Таблица 2. Сравнительная характеристика антигипертензивных препаратов по влиянию на динамику ГЛЖ

Класс лекарств	Количество исследований	Число пациентов	Изменение ИММЛЖ, %		Значение *p*
			Референтный препарат	Другие средства	
Диуретики	24	1339	-7,6±1,18	-8,3±1,80	Незначимо
β-Блокаторы	31	2680	-8,8±1,05	-11,6±1,23	0,002
Антагонисты кальция	44	2100	-12,8±0,06	-13,6±1,00	Незначимо
ИАПФ	49	2525	-11,4±1,18	-10,4±1,00	Незначимо
Блокаторы AT_1-ангиотензиновых рецепторов	20	2384	-12,6±1,50	-9,4±1,33	0,002

Таблица 3. Клинические исследования по антигипертрофической эффективности телмисартана

Исследование	Число больных	Препарат, доза	Длительность	Исходный ИММЛЖ	ИММЛЖ в конце исследования	Значимость различий
Panov и соавт., 2001	18	Телмисартан 40–80 мг	24 нед	128±36 г/м^2	117±24 г/м^2	<0,05
Mattioli и соавт., 2002	80	Телмисартан 40–80 мг	12 мес	120,8±7 г/м^2	110,1±3 г/м^2	<0,01
Martina и соавт., 2003	15	Телмисартан 80 мг + ГХТ 12,5 мг	6 мес	115±23 г/м^2	101±14 г/м^2	<0,05
Ivanova и соавт., 2001	24	Телмисартан 40–80 мг	24 нед	152±5 г/м^2	135±6 г/м^2	0,02
Petrovic и соавт., 2000	75	Телмисартан 40 мг (n=25)	6 мес	–	Уменьшение на 10,9%	НД
		Рамиприл 2,5 мг (n=25)		–	Уменьшение на 11,9%	НД
		Телмисартан 40 мг + рамиприл 2,5 мг (n=25)		–	Уменьшение на 15,0%	НД
Galzerano и соавт., 2002	65	Телмисартан 80 мг (n=40)	12 мес	141±16 г/м^2	125±19 г/м^2	<0,02
		ГХТ 25 мг (n=25)		139±20 г/м^2	135±22 г/м^2	>0,05
Alizade &Alieva-Karaeva, 2002	76	Телмисартан 40–80 мг	2 года	–	Уменьшение на 81%	НД

Примечание. ГХТ – гидрохлоротиазид, НД – нет данных. Цитировано по источнику: Friedrich MG et al. Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2003; 4: 234–43 [70].

200 мин), наблюдается высокая липофильность [67]. Липофильный компонент телмисартана обеспечивает способность проникать через клеточную мембрану, позволяя активному веществу связываться с внутриклеточными белками. Среди всех блокаторов AT_1-ангиотензиновых рецепторов у телмисартана также отмечается наибольший объем распределения (500 л), что гарантирует устойчивую блокаду не только системной, но и местной (тканевой) РААС [68]. Важным свойством телмисартана считается его способность к активации рецепторов пролиферации пероксисом γ, с чем ассоциирован целый ряд позитивных (метаболически выгодных, противовоспалительных, антиоксидантных) эффектов [67].

В серии доклинических исследований получены факты, свидетельствующие о способности телмисартана к эффективному уменьшению ГЛЖ. В культуре кардиальных фибробластов телмисартан полностью подавил индуцированное ангиотензином II увеличение продукции коллагена [68]. Напротив, блокада AT_2-ангиотензинового рецептора не оказывала сколько-нибудь значимого влияния на синтез коллагена. Исследования на спонтанно-гипертензивных крысах и мышах, крысах с воспроизведенным диабетом показали способность телмисартана значительно снизить ММЛЖ [67].

Телмисартан – непептидный блокатор AT_1-ангиотензиновых рецепторов. В 1998 г. Американская администрация по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) и Европейское агентство по оценке медицинской продукции (EMEA) одобрили применение телмисартана в целях лечения АГ. Однократный прием препарата в течение суток обеспечивает устойчивый антигипертензивный эффект у большинства пациентов с мягкой и умеренной АГ. Остаточный эффект телмисартана, определяемый по отношению к пиковому, составляет более 85% для систолического АД и более 80% для диастолического АД [69]. В ряде клинических исследований были подтверждены кардиопротективные свойства телмисартана у пациентов с АГ. В таблице 3 приведены результаты нескольких пилотных проектов, в которых была выполнена оценка влияния терапии, основанной на применении телмисартана, в отношении ГЛЖ.

В крупномасштабном пятилетнем исследовании ONTARGET (25 620 участников) было показано, что блокатор AT_1-ангиотензиновых рецепторов телмисартан в суточной дозе 80 мг не уступает ИАПФ рамиприлу в суточной дозе 10 мг, а комбинация указанных препаратов не превосходит каждый из них по отдельности в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также общей смертности у пациентов высокого кардиоваскулярного риска. 287 участникам исследования ONTARGET была проведена магнитно-резонансная томография на этапе рандомизации и спустя 2 года активного лечения (90, 100 и 97 человек в группах рамиприла, телмисартана и их комбинации соответственно). По истечении двухлетней фазы исследования было установлено, что ММЛЖ снизилась достоверно в каждой ветви пациентов [71]. Сходство антигипертрофического потенциала указанных препаратов свидетельствует о принципиальной важности фармакологической блокады РААС у больных с ГЛЖ. Примечательно, что сопоставимое влияние рамиприла и телмисартана в отношении ГЛЖ отражало сходные прогностические тенденции в отношении достижения первичной конечной точки.

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании TRANSCEND у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, имеющих в анамнезе побочные эффекты ИАПФ, была изучена клиническая эффективность, безопасность и переносимость терапии, основанной на применении телмисартана. В названное исследование были включены 5926 пациентов, рандомизированных на две группы. 2954 человека составили группу лиц, принимавших комбинированную терапию, содержавшую 80 мг телмисартана. 2972 субъекта составили группу лиц, получавших комбинированное лечение, содержавшее плацебо. Средняя продолжительность наблюдения составила 56 нед. Среди детерминант неблагоприятного прогноза у участников исследования TRANSCEND наблюдались следующие: средний возраст 67 лет, АГ у 76,4%, инфаркт миокарда в анамнезе у 46,3%, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе у 22%, СД у 35,7% [72]. На начальном этапе исследования больные обеих групп характеризовались сопоставимым

спектром сопутствующей терапии (в 80% случаев они получали антиагреганты, в 60% случаев – β-блокаторы, в 55% случаев – статины, в 40% случаев – антагонисты кальция, в 33% случаев – диуретики). На протяжении всего периода исследования пациенты, получавшие активную терапию, имели меньшие цифры систолического и диастолического АД по сравнению с терапией, содержащей плацебо (в среднем на 6,6/2,6 мм рт. ст.). В ходе исследования TRANSCEND было отмечено, что телмисартан достоверно превзошел плацебо по предупреждению новых случаев возникновения ЭКГ-признаков ГЛЖ (5,0 и 7,9% соответственно, p<0,0001).

Вопрос о целесообразности двойного ингибирования РААС у пациентов с АГ продолжает оставаться предметом дискуссий, однако репутацию подобного подхода по состоянию на текущий момент нельзя считать безупречной. Во многом это представление базируется на результатах исследования ONTARGET, показавших, что использование комбинации рамиприла и телмисартана не обеспечило дополнительного кардиопротективного эффекта, но способствовало достоверному ухудшению выделительной функции почек [73].

Таким образом, ГЛЖ, являясь одним из важнейших вариантов поражения сердца как органа-мишени у больных АГ, заслуживает весьма пристального внимания с точки зрения расширения представлений о патогенезе с последующей оптимизацией антиремоделирующих терапевтических подходов. Сегодня неоспоримым является факт, что РААС выступает в качестве непременного участника сердечно-сосудистого континуума, начиная с этапа воздействия факторов риска и завершая финальной стадией кардиоваскулярного заболевания, сердечной недостаточности, хронической болезни почек. Фармакологическая блокада РААС представляет собой наиболее надежный инструмент фармакологического воздействия на ведущие звенья патогенеза не только АГ но и ГЛЖ.

Список использованной литературы

1. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control between developing and developed countries. J Hypertens 2009; 27 (5): 963–75.
2. Шальнова СА. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного. Артериальная гипертензия (Клінічний семінар). 2008; 2 (2).
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27 (11): 2121–58.
4. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 1999 (2): 49–55.
5. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment. A meta-analysis of randomized comparative studies. Hypertension 2009; 54: 1084–91.
6. Rosei EA et al. Hypertensive heart disease: diagnostic and therapeutic guidelines Commissione congiunta Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa; Società Italiana di Cardiologia. Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri. G Ital Cardiol 2008; 9 (6): 427–54.
7. Artham SM. Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression Prog. Cardiovasc Dis 2009; 52 (2): 153–67.
8. Budoff MJ, Ahmadi N, Sarraf G et al. Determination of left ventricular mass on cardiac computed tomographic angiography. Acad Radiol 2009; 16 (6): 726–32.
9. Барсуков А.В., Багаева З.В., Пронина Е.В. и др. Гипертрофия левого желудочка при эссенциальной гипертензии: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения. Артериальная гипертензия. 2009; 15 (4): 436–9.
10. Свеклина Т.С. Комплексная клинико-анамнестическая, лабораторно-инструментальная и прогностическая оценка больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом типа 2 и фибрилляцией предсердий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011; 24.
11. Barsukov A, Shoustov S, Resvantzev M, Pronina E. Asymmetrical left ventricle hypertrophy in essential hypertension: echocardiographic data. J Hypertens 2007; 25 (Suppl. 2): 99.
12. Конради А.О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка. Артериальная гипертензия. 2005; 11 (2): 105–9.
13. Preis SR et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. Circulation 2009; 120 (3): 212–20.
14. Lieb W et al. Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course: clinical correlates of short- and long-term change in the Framingham offspring study. Circulation 2009; 119 (24): 3085–92.
15. Tsioufis C et al. Left ventricular hypertrophy vs chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year follow-up study. Original papers. Epidemiol 2009; 27 (4): 744–52.
16. Devereux RB, Vakili BA, Okin PM. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. Am Heart J 2001; 141 (3): 334–41.
17. Verdecchia P et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. Circulation 1998; 97 (1): 345–52.
18. Verdecchia P et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. J Am Coll Cardiol 2001; 3 (7): 1829–35.
19. Gueyffier F et al. Identification of risk factors in hypertensive patients. Circulation 1999; 100 (18): 88–94.
20. Casale PN et al. Value of echocardiographic measurements of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. Ann Intern Med 1986; 105: 173–8.
21. Verdecchia P et al. Regression of left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk changes in hypertensive patients. J Heart 2004; 5 (7): 505–10.
22. Haywood LJ et al. ALLHAT Collaborative Research Group Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and ipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). J Am Coll Cardiol 2009; 54 (22): 2023–31.
23. Kannel WB et al. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. Am Heart J 2004; 148 (1): 16–26.
24. Schnabel RB et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. Lancet 2009; 373 (9665): 739–45.
25. Барсуков А.В., Глуховской Д.В. Некоторые клинико-анамнестические особенности пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от объема левого предсердия. Вестн. РВМА. 2011; 2: 41.
26. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left vernacular geometric patterns in Framingham Heart Study. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 884–97.
27. Ghali J, Kadakia S, Cooper R et al. Impact of left ventricular hypertrophy patterns on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1277–82.
28. Барсуков А.В., Зобнина М.П., Багаева З.В. и др. Ретроспективная оценка выживаемости пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с концентрической или эксцентрической гипертрофией левого желудочка. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика». СПб., 2011; 20.
29. Kohara K. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. Am J Cardiol 1999; 17: 1277–82.
30. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия). СПб.: СОТИС, 1995; с. 311.
31. Jansen PM, Danser AH, Imholz BP et al. Aldosterone-receptor antagonism in hypertension. J Hypertens 2009; 27 (4): 680–9.
32. Muller-Brunotte R et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan left ventricular hypertrophy investigation versus Atenolol (SILVHIA). J Hypertens 2007; 25: 1958–66.
33. Шустов С.Б., Баранов В.Л., Кадин Д.В. Состояние сердечной мышцы у больных, прооперированных по поводу синдрома Кона. Вестн. ВМА. 2000; 1: 40–4.
34. Барсуков А.В., Багаева З.В., Кадин Д.В. и др. Минералокортикоидный эксцесс и гипертрофия левого желудочка. Артериальная гипертензия. 2008; 14 (3): 211–9.
35. Carey RM. Primary aldosteronism. Horm Res 2009; 7 (Suppl. 1): 8–12.
36. Navarro-Lopez F et al. Left ventricular hypertrophy in asymptomatic essential hypertension: its relationship with aldosterone and the increase in sodium-proton exchanger activity. Eur Heart J 1993; 14 (Suppl. 1): 38–41.
37. Ruilope LM. Aldosterone, hypertension, and cardiovascular disease. Hypertension 2008; 52: 207–8.
38. Барсуков А.В. Состояние сердечно-сосудистой и нейрогуморальной регуляторной систем у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией с различной степенью стабильности гипертензионного синдрома. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2001; 48.
39. Le Winter M et al. Heart failure with normal systolic function. Online Coverage from the American College of Cardiology 48 Annual Scientific Session 1999.
40. Евдокимова А.Г. Особенности применения эналаприла (Берлиприл®) у больных с артериальной гипертонией. Трудный пациент. 2008; 10: 4–10.
41. Dostal DE. The cardiac renin-angiotensin system: novel signaling mechanisms related to cardiac growth and function. Regul Pept 2000; 91: 1–11.

42. Leri A, Liu Y, Claudio PP, Kajstura J et al. Insulin-like growth factor-1 induces Mdm2 and down-regulates p53, attenuating the myocyte renin-angiotensin system and stretch-mediated apoptosis. Am J Pathol 1999; 154 (2): 567–80.
43. Zhang DY, Morgan TO. Effects of aortic ligation on the renin angiotensin system in hydronephrotic mice. Blood Press 1999; 8 (2): 122–8.
44. Malhotra R, Sadoshima J, Brousius FC. Mechanical stretch and angiotensin II differentially upregulate the renin-angiotensin system in cardiac myocytes in vitro. Circ Res 1999; 85: 137–46.
45. Verdecchia P. Controlling blood pressure in patients with left ventricular hypertrophy. Renin Angiotens System Cardiovascular Med 2006; 2 (3): 2–5.
46. Xi GL, Cheng JW, Lu GC. Meta-analysis of randomized control trials comparing telmisartan with losartan in the treatment of patients with hypertension. Am J Cardiol 2008; 21: 546–52.
47. Murasawa S, Matsubara H, Mori Y. Angiotensin II initiates tyrosine kinase Pyk2-dependent signalings leading to activation of Rac1-mediated c-Jun NH2-terminal kinase. J Biol Chem 2000; 275: 26 856–63.
48. Booz GW, Baker KM. Role of type 1 and type 2 angiotensin receptors in angiotensin II–induced cardiomyocyte hypertrophy. Hypertension 1996; 28: 635–40.
49. Wharton J, Morgan K, Rutherford RA et al. Differential distribution of angiotensin AT2-receptors in the normal and failing human heart. J Pharmacol Exp Ther 1998; 284: 323–8.
50. Yasunari K, Yasunari K, Maeda K et al. Left ventricular hypertrophy and angiotensin II receptor blocking agents. Curr Med Chem Cardiovascular & Hematological Agents 2005; 3: 61–7.
51. Young M et al. Mineral corticoids, hypertension and cardiac fibrosis. J Clin Invest 1994; 93: 2578–83.
52. Brunner HR, Gavras H, Mimran A et al. Eprosartan Monograph. London 2000; 250.
53. Grassi G. Renin-angiotensin-sympathetic cross-talks in hypertension: reappraising the relevance of peripheral interactions. J Hypertens 2001; 19: 1713–6.
54. Devereux RB et al. Regression of left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point for morbid events in hypertension treatment trials. J Hypertens 1996; 14 (Suppl.): 95–101.
55. Schmieder RE. Hypertension and diabetes: what are the pros to treating early surrogates? Diabet Care 2009; 32 (Suppl. 2): 294–7.
56. Sheridan DJ. Regression of left ventricular hypertrophy: do antihypertensive classes differ? J Hypertens 2000; 18 (3): 21–7.
57. Hork K et al. Reducing food salt content – a neglected approach to hypertension prevention and treatment in the population. Vnitr Lek 2009; 55 (9): 797–801.
58. Muisan M et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. J Hypertens 1995; 13: 1091–105.
59. Yasunari K, Maeda K, Nakamura M. Pressure promotes angiotensin II-mediated migration of human coronary smooth muscle cells through increase in oxidative stress. Hypertension 2002; 39: 433–7.
60. Wong PC, Hart SD, Zaspel AM et al. Functional studies of nonpeptide angiotensin II receptor subtype-specific ligands J Pharmacol Exp Ther 1990; 255: 584–92.
61. Gohlke P, Linz W, Scholkens BA et al. Cardiac and vascular effects of long-term losartan treatment in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1996; 28: 397–402.
62. Wong WT, Tian XY, Xu A et al. Angiotensin II type 1 receptor-dependent oxidative stress mediates endothelial dysfunction in type 2 diabetic mice. Antioxid Redox Signal 2010; 13: 757–68.
63. Bohm M, Lippoldt A, Wienen W et al. Reduction of cardiac hypertrophy in TGR (mREN) 27 by angiotensin II receptor blockade. Mol Cell Biochem 1996; 163–164: 217–21.
64. Klingbeil AU et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 2003; 115 (1): 41–6.
65. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment. A meta-analysis of randomized comparative studies. Hypertension 2009; 54: 1084–91.
66. Mancia G, Parati G, Omboni S et al. Ambulatory blood pressure monitoring. Clin Exp Hypertens 1999; 21: 703–15.
67. Wienen W, Richard S, Champeroux P, Audeval-Gerard C. Comparative antihypertensive and renoprotective effects of telmisartan and lisinopril after long-term treatment in hypertensive diabetic rats. JRAAS 2001; 2: 31–6.
68. Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Angiotensin II-induced stimulation of collagen secretion and production in cardiac fibroblasts is mediated via angiotensin II subtype 1 receptors. JRAAS 2001; 2: 117–22.
69. Schumacher H, Mancia G. The safety profile of telmisartan as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide: a retrospective analysis of 50 studies. Blood Press 2008; 1 (Suppl.): 32–40.
70. Friedrich MG, Dahlöf B, Sechtem U et al. TELMAR Investigators of telmisartan with metoprolol over a period of six months rationale and study design imaging in patients with mild-to-moderate hypertension a prospective, randomised, double-blind comparison. J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst 2003; 4: 234–43.
71. Cowan BR, Young AA, Anderson C et al. Left ventricular mass and volume with telmisartan, ramipril, or combination in patients with previous atherosclerotic events or with diabetes mellitus (from the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial – ONTARGET). Am J Cardiol 2009; 104 (11): 1484–9.
72. Yusuf S. and TRANSCEND investigators. 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.
73. 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.

Правила подготовки рукописей для авторов

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Системные гипертензии» – официальный научно-практический журнал Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ), публикующий статьи по соответствующей теме. Журнал входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются значимые результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, письма в редакцию. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять на электронных носителях. Все страницы должны быть пронумерованы. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, заметок из практики – 5–6 страниц. Объем до 25 страниц допустим для обзоров и лекций.

1. Титульный лист должен содержать:
- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номера телефонов и факса автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Заглавие должно быть информативным (WebofScience это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводимых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводимого сленга, известного только русскоговорящим специалистам. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках. Структура резюме:
- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – не более 100–250 слов. Под резюме помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

4. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

4.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

4.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и

новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

4.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ) за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором. Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

4.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

4.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

5. Библиография. Каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляют в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»). Пример: Plewan A, Lehmann G, Ndrepera G et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом. Журнал: Eur Heart J 1987; 8: 103–13. Книга: М.: Медиасфера, 2009; с. 34–59.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In»:), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

6. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

7. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

8. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

9. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

Права и обязанности сторон

1. Направляя рукопись в редакцию журнала, автор гарантирует, что данная статья не была ранее опубликована и не направлена одновременно в другое издание.

2. Редакция оставляет за собой право в отдельных случаях для соблюдения формата журнала печатать публикации без списка литературы с возможностью получить его в издательстве по e-mail: media@con-med.com

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и править статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

4. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

5. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

6. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.

7. Рукописи, не принятые к печати, и рецензии на них авторам не возвращаются.

1 раз в сутки

онбрез®
бризхалер®

Препарат для базисной терапии ХОБЛ

- **Быстрое начало действие уже через 5 минут после ингалции***
- **Длительный бронхолитический эффект***
- **Кардиобезопасность сравнима с плацебо и тиотропием***

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ
Онбрез® Бризхалер®/ONBREZ® BREEZHALER®

Лекарственная форма. Капсулы с порошком для ингаляций: индакатерол 150 мкг и 300 мкг.
Показания. Длительная поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).
Противопоказания.
- Повышенная чувствительность к индакатеролу или любому из компонентов препарата.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Беременность и период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы. Препарат в виде капсул с порошком для ингаляций следует применять только для ингаляций через рот с помощью специального устройства – Бризхалера, который входит в комплект. Препарат нельзя принимать внутрь. Капсулы с порошком для ингаляций должны храниться в блистере и извлекаться из него непосредственно перед применением.
Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мкг 1 раз в сутки с использованием Бризхалера. Доза препарата может быть увеличена только по рекомендации врача. Ингаляции препарата в дозе 300 мкг 1 раз в сутки с использованием Бризхалера могут обеспечить дополнительный клинический эффект у некоторых пациентов, например у больных с тяжелой формой ХОБЛ. Максимальная доза – 300 мкг 1 раз в сутки.
Режим дозирования у особых групп пациентов
Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, больных с легкими и умеренными нарушениями функции печени и почек. Применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функций печени или почек не изучалось.
С осторожностью. Реакции гиперчувствительности: Если имеются признаки, свидетельствующие о развитии аллергической реакции (в частности, затрудненное дыхание или глотание, отек языка, губ и лица, крапивница, кожная сыпь), препарат необходимо отменить и подобрать альтернативную терапию. **Бронхиальная астма:** препарат не следует использовать у больных с бронхиальной астмой. **Парадоксальный бронхоспазм:** как и любая другая ингаляционная терапия, применение препарата может приводить к развитию парадоксального бронхоспазма, представляющего угрозу для жизни пациента. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма лечение препаратом должно быть немедленно прекращено и назначена альтернативная терапия. **Ухудшение течения основного заболевания:** в случае ухудшения течения ХОБЛ на фоне лечения препаратом, необходимо повторно оценить состояние пациента и пересмотреть режим лечения заболевания. Влияние на органы и системы: как и при приеме других агонистов бета$_2$-адренорецепторов необходима осторожность при использовании препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (заболеваниями коронарных артерий, острым инфарктом миокарда, аритмиями, артериальной гипертензией); с судорожными расстройствами, тиреотоксикозом, а также у больных, имеющих в анамнезе неадекватный ответ на действие агонистов бета$_2$-адренорецепторов. **Влияние на сердечно-сосудистую систему:** как и другие агонисты бета$_2$-адренорецепторов, препарат может влиять на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов (увеличивать ЧСС, АД и изменять ЭКГ). **Гипокалиемия:** у некоторых пациентов при применении агонистов бета$_2$-адренорецепторов может отмечаться значительная гипокалиемия, приводящая к развитию нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемия может усиливаться гипоксией и сопутствующей терапией, что может повышать вероятность развития аритмий. Гипергликемия: отмечалось повышение частоты развития клинически значимой гипергликемии в среднем на 1-2% по сравнению плацебо. При применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. Не использовать совместно с другими агонистами бета$_2$-адренорецепторов длительного действия как отдельно, так и в составе комбинированной терапии. Беременность и грудное вскармливание: безопасность применения индакатерола при беременности и в период лактации не установлена. Не известно, проникает ли индакатерол в грудное молоко у людей. В связи с этим индакатерол может применяться во время беременности только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Фертильность: исследования у животных обоих полов не выявили отрицательного влияния на репродуктивную систему.
Взаимодействия. Следует с осторожностью назначать пациентам, получающим ингибиторы моноаминооксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, удлиняющие интервал QT. Одновременное применение индакатерола с симпатомиметиками может повышать риск развития нежелательных явлений. Одновременное применение с производными метилксантина, глюкокортикостероидами или диуретиками, выводящими калий, может усиливать возможную гипокалиемию, вызываемую агонистами бета$_2$-адренорецепторов. Не следует применять одновременно с **б**локаторами бета$_2$-адренорецепторов (в т.ч. глазными каплями); при необходимости применения обоих классов препаратов, предпочтительно использовать кардиоселективные **б**локаторы β_1-адренорецепторов, однако, применять их необходимо с осторожностью. Взаимодействие индакатерола в терапевтических дозах со специфическими ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (кетоконазол, эритромицин, верапамил и ритонавир) не приводило к изменению профиля безопасности.
Побочные эффекты. Очень часто (>10%): назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей. Часто (1-10%): синусит, кашель, боль в горле, ощущение раздражения в глотке, ринорея, сыпь, зуд, головокружение, мышечный спазм, боль в костях, ишемическая болезнь сердца, сердцебиение, сухость во рту, гипергликемия/впервые выявленный сахарный диабет, периферические отеки, боль в области грудной клетки (некардиогенная). Нечасто (0,1-1%): реакции гиперчувствительности, парадоксальный бронхоспазм, миалгии, парестезии, фибрилляция предсердий, тахикардия.
Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению.

Новартис Фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария. Рег. Уд.: ЛП-000086 от 15.12.2010 г.

Реклама
117476/ONB/A4/04.13/20000

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ
Место препарата Онбрез Бризхалер (индакатерол) в терапии хронической обструктивной болезни легких: заключение экспертного совета/ акад. А.Г.Чучалин (председатель), проф. С.И.Овчаренко и др// Пульмонология .- 2011.- №6.-С. 124-125
Авдеев С.Н. Безопасность бронхолитической терапии у пациентов с ХОБЛ// Научное обозрение респираторной медицины.- 2012.- №2.- С. 6-12.

NOVARTIS