



### **Дорогие читатели!**

Вы держите в руках брошюру из серии публикаций под общим названием «Утверждено на Ученом Совете», где мы будем знакомить вас с самыми современными и важными научными разработками нашего Центра и мировыми достижениями в области профилактической медицины, выбрав те из них, которые могут быть полезны не только специалистам, но и широкому кругу читателей.

Ни для кого не секрет, что предотвратить болезнь или выявить ее на ранних этапах гораздо лучше, чем впоследствии мобилизовывать все силы на лечение, поэтому за очевидностью аргументов мы опускаем лозунги в защиту целесообразности профилактики, напомнив лишь, что прожить максимально длительный период своей жизни комфортно, сохранив свой организм в отлаженном и работоспособном состоянии, вполне возможно и даже нужно.

Мы намерены вам в этом помочь, и будем акцентировать ваше внимание на наиболее распространенных факторах риска, от которых исходит основная угроза здоровью населения и предлагать способы, позволяющие с ними эффективно бороться.

Мы надеемся, что наш труд поможет взглянуть по-новому на многие вопросы, связанные с профилактикой, и будет полезен в сохранении вашего здоровья, как одной из главных ценностей жизни, которую за деньги, как известно, не купишь.

Директор ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России,  
доктор мед. наук, профессор

С. А. Бойцов

## Содержание

---

<b>Введение</b> .....	5
Пациенты высокого риска: определение и современная стратегия ведения.....	6
<i>Антигипертензивная терапия</i> .....	8
<i>Липидоснижающая терапия</i> .....	8
<i>Антиагрегантная терапия</i> .....	10
Основные цели и задачи антигипертензивной терапии.....	11
Бета-адреноблокаторы и диуретики через призму побочных эффектов.....	13
Актуальные вопросы применения антагонистов кальция в клинической практике.....	16
Новые возможности ингибиторов АПФ в клинической практике.....	19
Органопротективные эффекты антагонистов рецепторов ангиотензина II.....	25
Новости комбинированной терапии артериальной гипертензии.....	29
Плейотропные эффекты липидоснижающей терапии.....	32
Вопросы приверженности первичной медикаментозной профилактики.....	36
<b>Заключение</b> .....	39
<b>Литература</b> .....	42

## От авторов:

Руководство предназначено для кардиологов и терапевтов всех уровней практического здравоохранения — первичного, стационарного, а также Центров Здоровья.

Цель данного руководства — обратить внимание врачей на своевременное выявление и ведение пациентов высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Своевременное выявление пациентов высокого риска и правильная стратегия их ведения может существенно снизить частоту осложнений.

В руководстве приведены результаты международных и отечественных исследований по оценке эффективности препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Авторы хотели бы обратить внимание врачей на плеiotропные эффекты препаратов и подчеркнуть, что основой профилактики ССЗ является многофакторный подход. Чтобы его реализовать, необходимо не только медикаментозное лечение, но и немедикаментозные методы коррекции всех факторов риска: отказ от курения, борьба с ожирением, повышение физической активности, правильное питание. Только так можно достичь основной задачи первичной профилактики — максимально возможного снижения риска.

Желаем успехов и крепкого здоровья!

*Небиеридзе Д. В.,  
Сафарян А. С.,  
Скрипникова И. А.*

## Список сокращений и условных обозначений

---

А II	—	ангиотензин II
АГ	—	артериальная гипертония
АД	—	артериальное давление
АК	—	антагонисты кальция
АРА <sup>1</sup>	—	антагонисты АТ1 рецепторов к ангиотензину II
ББ	—	бета-адреноблокаторы
ГХС	—	гиперхолестеринемия
ДАД	—	диастолическое артериальное давление
ДЛП	—	дислипидемия
ДЭ	—	дисфункция эндотелия
иАПФ	—	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИМ	—	инфаркт миокарда
МИ	—	мозговой инсульт
МС	—	метаболический синдром
ОХС	—	общий холестерин
ПМ	—	показатель микроциркуляции
РКК	—	резерв капиллярного кровотока
САД	—	систолическое артериальное давление
СД	—	сахарный диабет
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
СНС	—	симпатическая нервная система
ССЗ	—	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	—	сердечно-сосудистые осложнения
ТГ	—	триглицериды
ФР	—	факторы риска
ХОБЛ	—	хронические обструктивные болезни легких
ХС ЛВП	—	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛНП	—	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность
ЭЗВД	—	эндотелий-зависимая вазодилатация
ЭКГ	—	электрокардиограмма
eNOS	—	эндотелиальная NO-синтаза

<sup>1</sup> Для данной группы препаратов принято также сокращение БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II (примечание редакторов).

---

## Введение

---

Высокая заболеваемость и смертность от ССЗ обусловлена с одной стороны широкой распространенностью факторов риска, а с другой — низким уровнем их контроля [1]. К примеру, в России у 40 % мужчин и женщин старше 18 лет отмечаются повышенные цифры артериального давления [2]. Вместе с тем, в России только у 5,7 % мужчин и 17,5 % женщин с АГ достигаются целевые уровни АД [90]. Ситуация с контролем нарушений липидного обмена еще хуже. В связи с этим очень важно своевременно выявлять таких пациентов и лечить согласно современным рекомендациям. В этом смысле особого внимания требует группа пациентов, не имеющих клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклерозом, но имеющих высокий риск их развития. Пациенты высокого риска — объект первичной профилактики. Важность своевременного выявления этой группы пациентов и правильного их лечения обусловлена тем, что они составляют подавляющее большинство в структуре пациентов с ССЗ. В связи с этим основная доля осложнений, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, приходится именно на контингент пациентов высокого риска.

Очень важно для практического врача при выборе антигипертензивной и гиполипидемической терапии учитывать не только основные эффекты препаратов, но и их плеiotропные (множественные) действия. О важности плеiotропных эффектов антигипертензивных и гиполипидемических препаратов свидетельствует то обстоятельство, что в современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ и нарушению липидного обмена они фактически стали дополнительным критерием выбора для эффективной коррекции метаболических нарушений. Например, при антигипертензивной терапии важное клиническое значение приобретают метаболические и сосудистые эффекты препаратов (влияние на эндотелиальную функцию, микроциркуляцию). Более того, в современных Европейских рекомендациях по АГ плеiotропные эффекты получили официальное признание. Аналогично, при применении липидснижающих препаратов отмечаются различные плеiotропные эффекты: снижение АД, коррекция эндотелиальной функции. Сведения о плеiotропных эффектах кардиологических препаратов приобретают важное значение, поскольку они могут оказать дополнительное влияние на снижение суммарного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Более того, за последние годы стали появляться работы, свидетельствующие о том, что антигипертензивные и гиполипидемические препараты, наряду с их основным действием, могут влиять и на течение остеопороза. В данном руководстве приведен анализ международных и собственных исследований с целью рассмотрения плеiotропных эффектов препаратов, применяемых для коррекции таких важнейших факторов риска как АГ и нарушение липидного обмена. Именно эти два фактора риска в сочетании с курением во многом определяют риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

Эффективность медикаментозной коррекции риска в значительной степени определяется приверженностью к терапии. Это особенно актуально при первичной профилактике, поскольку пациенты высокого риска не мотивированы на медикаментозное лечение («факторы риска не болят»). В связи с этим актуальной является разработка и внедрение в клиническую практику мотивационных технологий. Интеграция этих технологий в первичное звено с целью улучшения контроля факторов риска является важнейшей практической задачей. Одной из таких технологий является электронная версия SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation). Доступ к HeartScore® можно получить, зайдя на сайт [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org), зарегистрироваться, выбрать нужную Вам версию HeartScore® (Европейскую или национальную), щелкнуть кнопку «Доступ» на странице приветствия, ввести Ваш пароль (MyESC). Эта интерактивная система позволяет наглядно продемонстрировать больному риск развития ССЗ, дать рекомендации по здоровому образу жизни или медикаментозной коррекции АГ и нарушений липидного обмена и оценить эффект вмешательства. Такая наглядная компьютерная демонстрация должна повысить мотивацию и приверженность пациентов к рекомендациям и снижению сердечно-сосудистого риска.

Излагая актуальные вопросы антигипертензивной и гиполипидемической медикаментозной терапии, авторы пособия подчеркивают, что основой профилактики ССЗ является многофакторный подход. Главной целью этого подхода является максимально возможное снижение риска развития осложнений. Для достижения этой цели необходимо не только медикаментозное лечение, но и немедикаментозные методы коррекции всех факторов риска: отказ от курения, борьба с ожирением, повышение физической активности, правильное питание.

## *Пациенты высокого риска: определение и современная стратегия ведения*

В последние годы очень популярным стал термин «пациенты высокого риска». Пациентам высокого риска посвящено множество публикаций, на российских и международных конгрессах по ССЗ часто проводятся симпозиумы по данной теме. Вместе с тем единого понимания этого термина нет. К категории высокого риска относят различных по тяжести пациентов. Например, в Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике (2007 г.) к пациентам высокого риска относят как больных с любыми клиническими проявлениями атеросклероза (коронарных, мозговых, периферических), так и лиц, у которых отсутствуют клинические признаки атеросклероза, но существует высокий риск его развития [91]. В последних же Европейских и Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ к пациентам высокого риска относят лиц, у которых имеются 3 фактора риска, МС или субклинические поражения органов мишеней. Если же больные АГ имеют сопутствующие ССЗ, то они относятся к категории «очень высокого риска» [3].

Чтобы объективно подойти к определению пациентов высокого риска, необходимо вспомнить широко известные положения концепции факторов риска. Существуют три стратегии профилактики ССЗ, которые дополняют друг друга и направлены на максимальное снижение риска осложнений: популяционная стратегия, стратегия высокого риска и вторичная профилактика.

Популяционная стратегия направлена на то, чтобы воздействовать на те факторы образа жизни и окружающей среды, которые увеличивают риск развития ССЗ среди всего населения. Стратегия высокого риска предполагает выявление лиц с высоким риском развития ССЗ среди пациентов без клинических проявлений атеросклероза и осуществление многофакторной профилактики. По сути дела, стратегия высокого риска — это то же самое что и первичная профилактика. Таким образом, ключевым признаком пациентов высокого риска является отсутствие клинических проявлений атеросклероза. Что же касается пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза (коронарных, мозговых, периферических сосудов), то они являются объектом вторичной профилактики, которая направлена на предупреждение прогрессирования ССЗ.

Актуальность стратегии высокого риска определяется тем, что пациентов высокого риска в общей массе кардиологических больных — подавляющее большинство, поэтому основная доля осложнений приходится именно на эту группу. В связи с этим своевременное выявление пациентов с высоким риском и правильная стратегия их ведения может существенно снизить частоту осложнений. Если говорить о стратегии ведения пациентов высокого риска, то за последние годы произошли серьезные изменения, и возросло значение медикаментозной составляющей ведения таких лиц. По существу, принцип ведения пациентов высокого риска такой же, как и больных, которые уже имеют ССЗ. Например, если проанализировать стратегию лечения больных стабильной стенокардией (рис. 1), можно отметить, что она состоит из двух аспектов — применение препаратов для устранения симптомов (нитраты) и назначение средств улучшающих прогноз (бета-блокаторы, статины, антиагреганты).

Для пациентов с АГ высокого риска современная стратегия ведения будет выглядеть аналогично: применение антигипертензивных препаратов (для снижения АД и улучшения самочувствия пациентов) и назначение статинов и антиагрегантов для улучшения прогноза. Однако, проблема пациентов высокого риска состоит в том, что в отличие от пациентов очень высокого риска, они менее мотивированы на лечение (факторы риска «не болят»). Поэтому и возникает разрыв между необходимостью интенсивного медикаментозного лечения и слабой мотивацией таких пациентов к лечению. Однако это другая проблема, и врач должен всячески стараться вести таких пациентов с точки зрения современных требований.

Остановимся на важнейших разделах медикаментозного лечения пациентов высокого риска.

Рисунок 1. Медикаментозное лечение стабильной стенокардии.



## Антигипертензивная терапия

В последующей главе описаны основные цели и задачи антигипертензивной терапии. Здесь мы лишь отметим, что пациенты высокого риска, также как и пациенты очень высокого риска нуждаются в стартовой комбинированной терапии, т. е. довольно интенсивной антигипертензивной терапии на начальной стадии лечения (рис. 2).

Стартовая комбинированная терапия является залогом быстрого достижения целевого АД у большинства больных и значительно улучшает приверженность к терапии. В реальной клинической практике больным с АГ, большинство из которых не мотивировано на лечение, необходимо быстро доказать эффективность выбранного лечения. Любая затяжка во времени, связанная с изменением дозы, препарата или комбинации лекарств, подрывает у больного доверие к лечению и снижает приверженность к нему.

## Липидоснижающая терапия

Исследования последних лет существенно расширили ниши для применения липидоснижающей терапии. Если совсем недавно целесообразность назначения статинов оправдывалось наличием сердечно-сосудистых заболеваний,

**Рисунок 2.** Цель лечения.



### Российские рекомендации «Диагностика и лечение АД, 2010»

то в настоящее время липидоснижающая терапия показана и как средство первичной профилактики. Убедительным свидетельством тому служит недавно завершённое досрочно крупное рандомизированное исследование ASCOT-LL [92]. В исследовании ASCOT-LL, посвящённое изучению эффективности первичной профилактики аторвастатина, было включено 10305 пациентов, 40–79 лет, с умеренной артериальной гипертензией, отсутствием ИБС в анамнезе, но, как минимум, с 3 факторами риска ее развития, помимо артериальной гипертензии, при умеренной гиперлипидемии (общий холестерин плазмы < 6,5 ммоль/л, триглицериды плазмы < 4,5 ммоль/л). У пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией, которым по существующим рекомендациям назначение статинов необязательно, аторвастатин в течение 3,5 лет существенно снизил комбинированный риск нефатального инфаркта и смерти от ИБС (–36%), суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений и потребности в реваскуляризации (–21%), риск коронарных осложнений (–29%), инсультов (–27%) и возникновения стабильной ИБС (–41%). Таким образом, по итогам исследования ASCOT-LL очевидна необходимость профилактического назначения статинов пациентам среднего возраста с артериальной гипертензией и дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска — даже при нормальных или незначительно повышенных уровнях атерогенных фракций липидного спектра плазмы. Однако, у таких пациентов положительное влияние статинов на прогноз не столь впечатляюще, как у

лиц с доказанной ИБС и выраженной гиперлипидемией. В опубликованном в 2009 г. мета-анализе, где сравнивали статины с плацебо, другой активной терапией или стандартным лечением лиц без ССЗ, но с факторами риска их развития, была показана целесообразность назначения статинов при первичной профилактике. Мета-анализу подвергли 10 недавно завершившихся рандомизированных клинических исследований, (70388 человек, средний возраст 63 года, 34% женщин, 23% больных СД, средняя продолжительность наблюдения 4,1 года, исходный уровень ЛНП 3,63 ммоль/л.) Первичной конечной точкой мета-анализа являлась смертность от любой причины. Вторичными конечными точками были: а) комбинация основных коронарных осложнений (смерть от коронарной болезни сердца или нефатальный ИМ), б) комбинация основных цереброваскулярных осложнений (фатальный и нефатальный инсульт). Липидоснижающая терапия достоверно снижала общую смертность на 12%. Снижение риска основных коронарных осложнений составило 30%, основных цереброваскулярных осложнений — 19%. Риск развития конечных точек не различался при дальнейшем анализе по подгруппам в зависимости от возраста (моложе 65 и старше 65 лет), пола, наличия СД. Таким образом, данный мета-анализ продемонстрировал эффективность статинов при первичной профилактике ССЗ, сопоставимую с пользой статинов при вторичной профилактике в отношении снижения риска смерти от всех причин, а также основных коронарных и цереброваскулярных осложнений.

### **Антиагрегантная терапия**

Объединенный анализ исследований, Antiplatelet Trialist' Collaboration, посвященный оценке эффективности антиагрегантов при различных клинических проявлениях атеросклероза, показал возможность снижения риска от сердечно-сосудистых причин [93]. Самым популярным средством в исследованиях, подвергшихся мета-анализу, была ацетилсалициловая кислота (АСК). Несмотря на убедительные доказательства целесообразности антиагрегантной терапии, полученные при оценке многих антиагрегантов, в качестве золотого стандарта рекомендована только АСК. С одной стороны препараты АСК признаны золотым стандартом антиагрегантной терапии, но с другой — они вызывают побочные эффекты: гастропатии, желудочно-кишечные кровотечения. Поэтому для обеспечения баланса между эффективностью и безопасностью, рекомендованы минимальные дозы АСК (75–150 мг).

За последние годы существенно расширилась ниша применения Аспирина®. Появилась возможность применения этого препарата у пациентов высокого риска, т. е., как было сказано выше, лиц без клинических проявлений атеросклероза [94]. Об этом свидетельствуют результаты крупномасштабного исследования, в которое было включено 4495 человек хотя бы с одним из традиционных ФР ишемической болезни сердца — возраст > 65 лет, АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, ожирение, преждевременное развитие

ИМ у ближайших родственников. Участники исследования были рандомизированы для приема либо 100 мг Аспирин®Кардио, либо плацебо. За 3,5 года вмешательства среди 2226, принимавших Аспирин®Кардио от сердечно-сосудистых причин умерли 17 человек, а среди 2269, в группе контроля, от этих же причин умер 31 пациент — снижение риска на 44% ( $p < 0,05$ ). В настоящее время в ряде рекомендаций Аспирин в малых дозах рекомендуется в качестве антиагрегантной терапии не только пациентам с клиническими проявлениями атеросклероза, но и лицам без клинических проявлений, но с высоким риском (риск более 10% по шкале).

Тем не менее, по общему мнению, соотношение эффективности и безопасности применения аспирина при вторичной профилактике превосходит аналогичный показатель при применении данного препарата в качестве средства первичной профилактики. В связи с этим необходим индивидуальный подход и оценка отношения польза/риск при назначении аспирина для первичной профилактики ССО.

### *Основные цели и задачи антигипертензивной терапии*

Согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению АГ, в настоящее время для терапии АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов: диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину II [3]. Эти классы препаратов условно считаются основными, поскольку они имеют солидную доказательную базу не только в целях снижения АД, но и — уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Основываясь на результатах международных многоцентровых, рандомизированных исследований, можем видеть, что ни один из указанных классов антигипертензивных препаратов не имеет значимого преимущества с точки зрения снижения АД и предупреждения развития ССО. Вместе с тем, выбор препарата при АГ определяется многими факторами, сопутствующими данному заболеванию: поражением органов-мишеней, ассоциированными клиническими состояниями, патологией почек, сахарным диабетом, другими заболеваниями. В новой версии рекомендаций, при выборе препарата, большое значение придается плейотропным (множественным) эффектам, о которых будет сказано ниже. В целом, каждый из основных классов препаратов, имеет свою нишу применения (табл.1).

Что же касается агонистов II имидазолиновых рецепторов и  $\alpha$ -адреноблокаторов, то они рекомендованы в основном в составе комбинированной терапии.

Независимо от выбора препарата, необходимо добиться основной задачи антигипертензивной терапии — достижения целевого уровня АД, которое является основой обеспечения стратегической цели лечения АГ — максимально возможного снижения риска ССО.

**Таблица 1.** Антигипертензивная терапия в зависимости от клинической ситуации: рекомендуемые препараты.

Тип состояния	Препараты выбора
<i>Поражение органов-мишеней</i>	
Гипертрофия ЛЖ	АРА, иАПФ, АК
Бессимптомный атеросклероз	АК, иАПФ
Микроальбиминурия	АРА, иАПФ
Нефропатия	АРА, иАПФ
<i>Ассоциированные ССЗ и патология почек</i>	
Инсульт	любой препарат
Инфаркт миокарда	АРА, ББ, иАПФ
Стенокардия	ББ, АК, иАПФ
Хроническая сердечная недостаточность	АРА, диуретики, ББ, иАПФ
Хроническая почечная недостаточность/протеинурия	АРА, иАПФ, диуретики
<i>Метаболические нарушения и СД</i>	
Метабол. синдром	АРА, иАПФ, АК
Сахар.диабет	АРА, иАПФ
Фибрилляция предсердий	
Пароксизмальная	АРА, иАПФ
Постоянная	ББ, АК
<i>Прочие состояния</i>	
Атеросклероз периферических артерий (симт)	АК
Беременность	АК, метилдопа, ББ

АРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК — антагонисты кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ББ —  $\beta$ -блокаторы

В новых Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии целевыми уровнями АД при лечении больных с АГ должна быть величина АД менее 140/90 мм рт.ст. У пациентов с высоким и очень высоким риском ССО необходимо снизить АД до 140/90 мм рт.ст. и менее, в течение 4 недель. В дальнейшем, при условии хорошей переносимости, рекомендуется снижение АД до 130–139/80–89 мм рт.ст.(3).

В данном труде хотелось бы остановиться как на новых возможностях различных классов препаратов, так и проблемных вопросах их использования с учетом плейотропных эффектов, изложенных в современных рекомендациях.

## *Бета-адреноблокаторы и диуретики через призму побочных эффектов*

Без ББ, которые используются с 60-х годов в клинической практике, невозможно представить лечение широкого круга кардиологических заболеваний, таких, как АГ, ИБС, сердечная недостаточность, тахикардии. Однако в последние годы широко обсуждается вопрос отрицательных побочных эффектов ББ. Это дало возможность некоторым исследователям ставить вопрос об ограничении их применения.

Еще в начале 90-х годов на основании анализа крупномасштабных исследований было выдвинуто предположение о том, что положительные побочные эффекты антигипертензивных препаратов могут оказать влияние на эффективность терапии в долгосрочной перспективе [4]. В основу этого предположения лег мета-анализ плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности длительной терапии ББ и диуретиков с точки зрения предупреждения ССО [5].

Как известно, ББ и диуретики были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность не только с точки зрения адекватного контроля АД, но и снижения риска ССО. С другой стороны, указанный мета-анализ показал, что имеющее место снижение риска ССО было значительно ниже ожидаемого (рассчитанного на основании снижения уровня АД). Особенно это касалось ИБС. В группе лечения ББ и диуретиками частота риска развития ИБС оказалась всего лишь на 14–16% ниже, чем в группе плацебо. Учитывая то, что ИБС является основным осложнением АГ, эффективность терапии ББ и диуретиками была признана недостаточной. В числе основных причин этого явления рассматривались и негативные побочные эффекты этих классов препаратов, которые могли нивелировать положительный эффект от снижения АД. К негативным эффектам ББ и диуретиков относят усугубление инсулинорезистентности, ухудшение липидного профиля и снижение толерантности к глюкозе. Таким образом, если положительный эффект от снижения АД конкурирует с проатерогенным и продиабетогенным эффектом антигипертензивной терапии, то возрастает риск развития СД, а в долгосрочной перспективе и ССО. Дальнейшие исследования показали, что другие классы препаратов — антагонисты кальция, иАПФ, АРА являются, как минимум, метаболически нейтральными. Недавно завершённые крупномасштабные международные многоцентровые исследования убедительно подтвердили правомочность метаболической теории. Частота развития СД 2 типа на фоне применения антагониста кальция — верапамила SR в исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study) [6], иАПФ — лизиноприла в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [7] и АРА — лозартана в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) [8], была достоверно ниже, чем в группе пациентов, получавших ББ и диуретики. Более того, опубликованный в 2007 году мета-анализ 22 исследований, которые включали более чем 160 000 па-

циентов, показал, что применение ББ и диуретиков ассоциируется с более высоким риском развития СД, чем плацебо. В этом же мета-анализе было выявлено, что наименьший риск развития СД наблюдается при применении иАПФ и АРА [9].

Тема негативных побочных эффектов некоторых ББ (в основном атенолола) и диуретиков в настоящее время используется некоторыми учеными для ограничения их применения в клинической практике. Например, ряд авторов предлагают вообще изъять ББ из арсенала лекарственных средств, использующихся для лечения пациентов с неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только для целей вторичной профилактики заболеваний [10]. Дальше всех в этом отношении зашли эксперты Британских рекомендаций по лечению АГ, выпущенных в 2006 году. В них они советуют для лечения АГ использовать ББ в качестве средств четвертой линии [11]. Как же быть практическому врачу в сложившейся ситуации?

Появляющаяся в последнее время критика ББ отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача. Он всегда должен задавать себе вопрос — о каких ББ идет речь. Действительно, ряд ББ, особенно неселективных, обладают отрицательными метаболическими эффектами и в ряде клинических ситуаций (метаболические нарушения, ХОБЛ, периферический атеросклероз) не могут быть использованы. Вместе с тем, современные суперселективные ББ не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе и при неосложненной АГ.

Таким образом, относительно применения ББ в клинической практике необходимо занять гибкую позицию. Именно такого мнения придерживаются эксперты Европейских и Российских рекомендаций по лечению диагностики и лечению АГ [3,12]. В этих документах отмечено, что современные ББ оказывают менее выраженное негативное влияние на метаболизм. К этому числу ББ относятся, как известно, метопролол, небиволол, бисопролол, карведилол.

Например, бисопролол имеет солидную доказательную базу относительно его метаболической нейтральности: отсутствия влияния на липидный и углеводный профиль [13, 14]. Более того, в недавнем рандомизированном исследовании у 92-х пациентов с АГ и компенсированным СД 2 типа бисопролол, так же как и каптоприл не влиял негативно на гликированный гемоглобин, сахар натощак и через 2 часа после проведения глюкозотолерантного теста [15].

Особый интерес представляет небиволол обладающий дополнительным вазодилатирующим эффектом за счет увеличения синтеза NO. Прежде всего, следует отметить хорошую антигипертензивную эффективность и переносимость небиволола. Он обладает пролонгированным действием и при этом обеспечивает равномерный контроль АД в течение суток, что является важнейшим требованием современной антигипертензивной терапии. Об этом свидетельствует 90% значение отношения остаточного гипотензивного эффекта к максимальному (Т/Р). Данные зарубежных и отечественных исследований

убедительно свидетельствуют об улучшении эндотелиальной функции при лечении небивололом лиц с АГ [95–97].

Более того, в собственном открытом исследовании у 25 пациентов с мягкой и умеренной АГ выявлены положительные микроциркуляторные эффекты Небиволола (Небилет, фирма Берлин-Хеми, Германия). Исследование микроциркуляции проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-01 НПО «Лазма», Россия. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является простым и безопасным методом изучения микроциркуляции и косвенной оценки эндотелиальной функции. Метод позволяет исследовать изменения потока крови в микроциркуляторном русле при помощи лазерного излучения, используя эффект Допплера. Метод ЛДФ является объективным, точным и дает воспроизводимые результаты [16].

Важнейшими параметрами оценки состояния микроциркуляции являются показатель микроциркуляции (ПМ) и резерв капиллярного кровотока (РКК). ПМ формируется в результате отражения лазерного сигнала от эритроцитов, движущихся с различной скоростью в артериолярном, капиллярном и веноулярном звеньях микроциркуляторного русла. Снижение ПМ происходит при спазме приносящих сосудов, снижении числа функционирующих капилляров и запустевании артериолярного звена микроциркуляции (МЦ), либо при уменьшении скорости движения эритроцитов, т. е. при явлениях стаза. Увеличение ПМ происходит при снижении тонуса артериол и повышении кровенаполнения в системе микроциркуляции. ПМ рассчитывается в перфузионных единицах (перф. ед.). РКК, выражаемый в процентах, рассчитывается по отношению ПМ максимального к ПМ исходному. РКК отражает реактивность микрососудов. Снижение РКК наблюдается как при увеличении притока в артериолы и повышении числа функционирующих капилляров, так и при явлениях стаза и застоя. Увеличение РКК отмечается при спастических явлениях, когда исходно большая часть микрососудов находится в нефункционирующем состоянии, но сохраняет способность к расширению в ответ на стресс (в данном случае пережатие манжетки). По параметрам ПМ и РКК определяется гемодинамический тип микроциркуляции, который является интегральным показателем для оценки функционального состояния микроциркуляции. Выделяют нормоциркуляторный, спастический, гиперемический и застойно-статический гемодинамические типы микроциркуляции.

После терапии Небилетом в группе пациентов со спастическим типом МЦ (14 чел.) отмечалось выраженное повышение показателя микроциркуляции. ПМ до лечения составил  $3,4 \pm 0,3$ ; после лечения —  $7,2 \pm 0,8$  перф. ед.  $p < 0,05$ . Это свидетельствует об улучшении притока крови в системе микроциркуляции. Об этом же свидетельствует и динамика РКК. В результате лечения исходно повышенный РКК снизился на 30,6% ( $p < 0,001$ ). Эти изменения свидетельствуют об уменьшении спастических явлений, повышении числа функционирующих капилляров и улучшении перфузии тканей.

У пациентов с гиперемическим типом МЦ (8 чел.) на фоне приема Неби-

волола отмечалось снижение ПМ от  $7,2 \pm 1,1$  перф. ед. до  $4,0 \pm 0,6$  перф. ед. ( $p < 0,05$ ). В данном случае снижение ПМ можно расценивать как положительный момент поскольку это свидетельствует об уменьшении явлений гиперемии. Кроме того, в этой группе пациентов отмечалось повышение исходно сниженного РКК на 36,8% ( $p < 0,001$ ). Это может быть связано с уменьшением избыточного кровенаполнения в артериолярном звене МЦР. Таким образом, применение Небиволола привело в целом к улучшению в системе микроциркуляции у пациентов с АГ. Безусловно, положительные микроциркуляторные эффекты Небилета являются следствием вазодилиатирующих свойств данного препарата.

Таким образом, появление суперселективных бета-блокаторов значительно расширило границы их применения и практическому врачу необходимо смелее назначать их в различных клинических ситуациях, в том числе и при метаболическом синдроме и СД.

Такой же неоднозначный подход необходим при назначении в клинической практике диуретиков. Назначение диуретиков, безусловно, требует учета их отрицательных метаболических эффектов, особенно характерных для высоких доз [17]. Однако в ряде ситуаций необходимо руководствоваться клинической целесообразностью. Диуретики были и остаются незаменимыми средствами лечения АГ, осложненной ХСН. При АГ и сопутствующей почечной недостаточности показано назначение петлевых диуретиков. В этих ситуациях диуретики могут назначаться в высоких дозах, поскольку клиническая целесообразность перевешивает риск усугубления метаболических нарушений. Однако при неосложненной АГ, особенно при наличии сопутствующих метаболических нарушений, лучше избегать назначения высоких доз тиазидных диуретиков из-за увеличения риска развития СД, как это было показано в крупномасштабных исследованиях. То же относится и к пациентам с АГ и СД, поскольку применение высоких доз диуретиков может повысить риск развития сосудистых осложнений. В этих ситуациях лучше использовать метаболически нейтральный индапамид. Кроме того, тиазидные диуретики в невысоких дозах не оказывают негативного влияния на метаболизм, зато усиливают эффекты практически всех классов антигипертензивных препаратов [4].

## *Актуальные вопросы применения антагонистов кальция в клинической практике*

Широко применяемые в настоящее время в кардиологической практике антагонисты кальция являются одним из пяти классов антигипертензивных препаратов, эффективность которых была доказана как в плацебо-контролируемых, так и сравнительных исследованиях с изучением конечных точек. Первым исследованием, где антагонисты кальция показали сопоставимую эффективность с диуретиками и ББ в плане снижения заболеваемости и смертности от ССЗ, было шведское исследование STOP Hypertension-2 (Swedish Trial in Old

Patients with Hypertension). У 6614 пациентов, получавших либо дигидропиридиновый антагонист кальция (фелодипин или исрадипин), либо диуретик и/или ББ, либо иАПФ (эналаприл или лизиноприл), эффективность указанных антигипертензивных препаратов оказалась сопоставимой. В целом не было установлено различий между ними по влиянию на смертность от ССЗ [18]. Аналогично, в крупномасштабном рандомизированном исследовании INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), в котором у 6321 больных умеренной и высокой АГ в течение 4 лет изучали эффективность пролонгированного нифедипина и диуретиков (25 мг гидрохлортиазида в комбинации с 2,5 мг амилорида), не выявлено значимых различий между группами по первичным конечным точкам (ИМ + инсульт + смерть от ССЗ) и общей смертности [19]. В этом же исследовании получены важнейшие данные относительно благоприятного воздействия нифедипина-ГИТС на метаболизм. В группе лечения указанным препаратом, частота развития СД 2 типа была достоверно ниже, чем у пациентов, лечившихся диуретиками.

Антагонисты кальция являются одним из самых эффективных классов с точки зрения предупреждения развития мозговых инсультов. Об этом свидетельствует мета-анализ крупномасштабных исследований [20]. В этом отношении особняком стоит исследование NORDIL. Это единственное исследование, в котором продемонстрировано статистически значимое снижение МИ на фоне применения антагониста кальция по сравнению с ББ и диуретиками. В указанном рандомизированном проспективном исследовании, длившемся 5 лет и включившем 10881 не леченных ранее пациентов с АГ в возрасте 50–74 лет, сравнивалась эффективность дилтиазема (180–360 мг в сутки) и ББ или диуретиков. Частота первичных конечных точек (суммарная, включавшая инсульты, инфаркты миокарда и смерть от других сердечно-сосудистых причин) оказалась одинаковой в обеих группах лечения. Вместе с тем, частота фатальных и нефатальных МИ оказалась достоверно ниже в группе дилтиазема (–20%,  $p = 0,04$ ), несмотря на то, что степень снижения АД в данной группе оказалась чуть меньше, чем в группе ББ или диуретиков (–20,3/18,7 мм рт. ст. против –23,3/18,7 мм рт. ст.), что исследователи объясняют недостаточно высокой дозировкой дилтиазема [21]. Возможным объяснением эффективности дилтиазема в плане профилактики инсульта считается антиатерогенный эффект препарата и способность снижать активность СНС. Так, в исследовании VHAS (Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study) выявлена одинаковая частота ССО при лечении Верапамилом-SR и диуретиком хлорталидоном 1414 больных АГ. Однако, Верапамил-SR превосходил хлорталидон по замедлению утолщения интима-медиа сонных артерий ( $p < 0,01$ ) при сопоставимом снижении АД [22].

В уже упомянутом исследовании INSIGHT среди больных, получавших нифедипин, отмечалось более выраженное замедление утолщения интимы-медиа сонных артерий, чем у пациентов, получавших диуретики [19]. В свою очередь антиатерогенный эффект, свойственный антагонистам кальция, свя-

зан со способностью этого класса корректировать дисфункцию эндотелия. Об этом свидетельствуют множество клинических исследований, в том числе, выполненных на высоком методическом уровне по оценке эндотелиальной функции [23–26].

Антиатерогенный эффект антагонистов кальция нашел отражение в новых Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ: одной из важнейших ниш применения антагонистов кальция (как дигидропиридиновых, так и недигидропиридиновых) является АГ с сопутствующим атеросклерозом сосудов различной локализации, включая коронарные [12]. Кроме того, общими показаниями к применению всех антагонистов кальция являются АГ различного генеза, купирование гипертонических кризов, а также профилактика и купирование приступов стенокардии различной природы (в том числе, вазоспастическая стенокардия).

В заключение хотелось бы обратить внимание практических врачей на один важнейший аспект применения антагонистов кальция в клинической практике: **разделение этого класса препаратов на две большие подгруппы на основании их влияния на СНС, нарушение регуляции которой играет важную роль не только в повышении и поддержании уровня артериального давления, но и в возникновении ряда других негативных эффектов**, значительно повышающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений [27, 28]. Первая подгруппа — так называемые пульс-урежающие антагонисты кальция (Верапамил и Дилтиазем). Эти препараты снижают сократимость миокарда, уменьшают частоту сердечных сокращений, а также обладают антиаритмическим действием и замедляют атриовентрикулярную проводимость. За счет этих свойств препараты улучшают функцию вегетативной нервной системы, восстанавливая баланс между симпатической и парасимпатической нервной системой и снижают потребность миокарда в кислороде [29, 30]. Вторая подгруппа — увеличивающие частоту пульса антагонисты кальция, или дигидропиридины. У этих препаратов преобладает способность вызывать дилатацию периферических артерий, в результате чего рефлекторно повышается тонус СНС и увеличивается ЧСС [31]. Как свидетельствуют результаты многочисленных исследований, на основании этого отмечаются различия в эффективности дигидропиридиновых и недигидропиридиновых АК в различных клинических ситуациях. Пульс-урежающие недигидропиридиновые антагонисты кальция являются эффективным и безопасным средством для лечения различных форм ИБС, тогда как дигидропиридиновые антагонисты кальция вызывают нежелательные эффекты при острых состояниях, таких как нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда, вероятнее всего за счет активации СНС. Так, в исследовании HINT (Holland Inter-University Nifedipine Trial) было показано, что при внутривенном применении короткодействующего дигидропиридинового антагониста кальция нифедипина частота неблагоприятных исходов (рецидивирующая ишемия и инфаркт миокарда) в течение первых 48 ч. (от момента госпитализации) была достоверно выше, чем при

использовании метопролола [32]. Другое исследование продемонстрировало повышение ранней летальности у этих больных на фоне терапии нифедипином по сравнению с нитратами и/или ББ [33]. Напротив, вводимый внутривенно недигидропиридиновый антагонист кальция дилтиазем достоверно снижал частоту развития некоторых неблагоприятных исходов (ангинозные приступы, ишемические изменения миокарда на ЭКГ) в течение первых двух суток и по своей эффективности превосходил внутривенное введение нитроглицерина [34]. Применение дигидропиридиновых антагонистов кальция (продолгированные препараты) следует ограничивать случаями вазоспастической стенокардии и стабильной стенокардии напряжения.

Неслучайно в Европейских рекомендациях по контролю АГ подчеркивается клиническое значение разделения антагонистов кальция на две группы: дигидропиридиновые и недигидропиридиновые [12]. Кроме общих показаний к применению этих двух подгрупп препаратов, у недигидропиридиновых антагонистов кальция есть дополнительное показание — лечение тахиаритмий, как факт, указывающий на симпатолитический эффект данного подкласса антагонистов кальция.

### *Новые возможности ингибиторов АПФ в клинической практике*

В последние годы в клинической практике все чаще назначаются иАПФ. И это вполне естественно, поскольку дисбаланс ренин-ангиотензиновой системы играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. На протяжении последнего десятилетия проведены многочисленные исследования, в которых изучалась клиническая эффективность иАПФ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Результаты этих исследований нашли отражение в отечественных рекомендациях, согласно которым иАПФ следует назначать больным артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью, острым и перенесенным инфарктом миокарда и диабетической нефропатией [3, 35].

иАПФ являются одним из наиболее изученных классов антигипертензивных препаратов, эффективность которых вслед за диуретиками и ББ была доказана в крупномасштабных рандомизированных исследованиях с изучением конечных точек. Первым исследованием такого рода было исследование CAPPP, в котором в течение 6 лет сравнивали эффективность иАПФ (каптоприл 50 мг в сутки) с атенололом и метопрололом (50–100 мг в сутки) или гидрохлортиазидом (25 мг в сутки) при лечении 10985 пациентов с АГ. Не было выявлено различий в частоте объединенной конечной точки (фатальные и нефатальные инсульты и инфаркты миокарда, а также смертность от других сердечно-сосудистых причин) между группами пациентов, получавших иАПФ и ББ или диуретики. В данном исследовании был также продемонстрирован более благоприятный метаболический профиль каптоприла по сравнению с ББ и диуретиком. Частота возникновения сахарного диабета к концу исследования в группе каптоприла оказалась на 21% ниже, чем в другой группе [36].

Относительно новой областью применения иАПФ является профилактика осложнений и увеличения смертности у больных высокого сердечно-сосудистого риска. Это объясняется тем, что иАПФ являются одними из самых эффективных классов препаратов с точки зрения улучшения эндотелиальной функции. Описано, как минимум, два возможных механизма влияния иАПФ на эндотелиальную функцию. Возможно, что иАПФ увеличивают уровень тканевого брадикинина [37–38] — мощного стимулятора высвобождения эндотелий-зависимых факторов релаксации: NO, эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации и простаглицлина (PGI<sub>2</sub>). Другим механизмом действия иАПФ является блокада образования ангиотензина II, который рассматривается как индуктор окислительного стресса, приводящего к снижению биодоступности NO. АП обладает противоположным действием по отношению к NO. Ингибирование АПФ может восстанавливать баланс между двумя вазоактивными системами [39–40]. Двойной механизм действия иАПФ — блокирование образования ангиотензина II и предупреждение разрушения брадикинина, который стимулирует синтез эндотелиального NO, обуславливает антигипертензивное, антипролиферативное и ангиопротективное действие этих лекарственных средств.

Способность иАПФ улучшать эндотелиальную функцию и тормозить процессы атерогенеза была впервые продемонстрирована в исследовании TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) [41]. В рандомизированном исследовании, продолжающемся полгода, при лечении 129 больных ИБС изучали эффективность квинаприла в отношении восстановления нарушенной эндотелиальной функции коронарных артерий, которую оценивали с помощью пробы с внутрикоронарным введением ацетилхолина при коронарографии. Было выявлено снижение на 10–20% выраженности вазоконстрикторных реакций после терапии квинаприлом.

В исследовании BANFF Study была проведена сравнительная оценка коррекции эндотелиальной функции при 8-недельной терапии различными классами антигипертензивных препаратов (амлодипином, квинаприлом, эналаприлом, лозартаном) у 80 больных с ИБС. Большую часть выборки составили мужчины (80%), средний возраст —  $58 \pm 0,9$  лет. Факторы риска распределились следующим образом: гиперхолестеринемия была у 54% пациентов, АГ — у 26%, сахарный диабет — у 10%. Инфаркт миокарда в анамнезе зафиксирован у 47% больных, 95% пациентов перенесли коронарную ангиопластику. В процессе лечения АД и липидный спектр крови достоверно не отличались, а эндотелий зависимая вазодилатация плечевой артерии у больных с факторами риска улучшалась только на фоне лечения квинаприлом, в то время как амлодипин, эналаприл и лозартан не повлияли на эндотелиальную функцию [42].

Мощное влияние иАПФ на эндотелиальную функцию также подтверждается результатами собственного исследования о преимуществе данного класса препаратов перед другими при лечении курящих пациентов с АГ.

Анализ крупномасштабных исследований свидетельствует о снижении эффективности антигипертензивных препаратов при лечении курящих па-

циентов с АГ. Применение  $\beta$ -адреноблокаторов позволило уменьшить число коронарных эпизодов у некурящих гипертоников, в то время, как у курящих такой эффект отсутствовал [43]. По результатам исследования с применением СМАД у больных артериальной гипертонией было обнаружено, что у курящих пациентов уровни систолического и диастолического АД, а также ЧСС статистически значимо больше чем у некурящих больных. Авторы делают предположение, что подобные результаты могут свидетельствовать о недолеченности курящих больных с АГ [44]. Анализ национальной выборки леченных лиц с АГ в Швеции, в которую было включено 4424 пациента, наблюдавшихся у 189 врачей, свидетельствует о снижении эффективности антигипертензивной терапии у курящих пациентов. Процент неадекватно леченных лиц в отношении ДАД ( $\geq 90$  мм. рт. ст) в группе курильщиков 32,7%, в группе некурящих — 25%,  $p < 0,01$ . Соответствующие цифры систолического АД ( $\geq 140$  мм.рт.ст.) равны 72,8% и 68,9%,  $p < 0,01$  [45]. В российском многоцентровом исследовании Пролог в группе основного лечения (стартовая терапия ингибитором АПФ с последующим добавлением гидрохлортиазида и ателолола) эффективность снижения АД в группе курящих была достоверно меньше, чем в группе некурящих [46]. Важнейшей причиной снижения эффективности антигипертензивных препаратов при лечении курящих является эндотелиальная дисфункция, развивающаяся у данной категории пациентов [47, 48]. Дисфункция эндотелия приводит к выраженному периферическому вазоспазму, что в свою очередь снижает кровоток на уровне микроциркуляции с последующей ишемией органов и тканей, что приводит к поддержанию высокого АД. Поэтому можно предположить, что антигипертензивные препараты, корригирующие ДЭ должны иметь преимущество у курящих пациентов с АГ. К таким классам препаратов прежде всего относятся ингибиторы АПФ. Приведем в пример еще одно исследование: 23 курящих пациента с АГ (средний возраст  $38 \pm 12$  лет, стаж курения — 21 лет, среднее число выкуриваемых сигарет — 19), не имевших других факторов риска в течение 8 недель попеременно получали 20 мг лизиноприла и плацебо. На фоне лечения лизиноприлом наблюдалось достоверное усиление кровотока предплечья в ответ на интраартериальное введение ацетилхолина. Этот факт свидетельствует об улучшении эндотелиальной функции [49]. Есть единичные исследования, подтверждающие эффективность ингибитора АПФ при лечении курящих пациентов с АГ. В рандомизированном перекрестном исследовании изучали антигипертензивную эффективность эналаприла и ателолола при лечении курящих мужчин с АГ. Было установлено, что ингибитор АПФ эналаприл в группе курящих был более эффективен, чем  $\beta$ -блокатор ателолол [50].

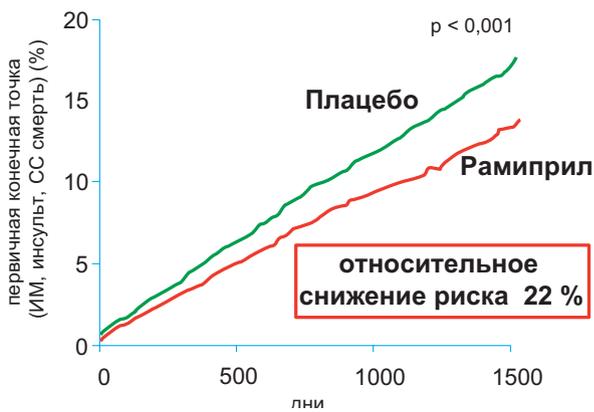
В собственно рандомизированное перекрестное исследование было включено 30 курящих пациентов, мужчин 35–64 лет с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертонией. Пациенты в течение 12 недель попеременно получали препарат Ирузид, представляющий собой фиксированную комбинацию 20 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида, и комбинацию

50 мг атенолола с 12,5 мг гидрохлотиазида. Снижение систолического АД после лечения Ирузидом составила в среднем 16,6 мм рт. ст., а диастолического АД — на 10,3 мм рт. ст. Соответствующие цифры снижения АД на фоне лечения комбинацией атенолола и гидрохлотиазида равны — 11, 9 и 7,6 мм рт. ст. Различия в снижении систолического и диастолического АД достоверны ( $p < 0,005$ ). Таким образом, Ирузид обеспечивал более выраженное снижение АД у курящих, чем комбинация атенолола и гидрохлотиазида. Эти различия нашли отражение во влиянии двух стратегий лечения на эндотелиальную функцию, которую оценивали с помощью манжеточной пробы, т.е. оценки эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии с применением

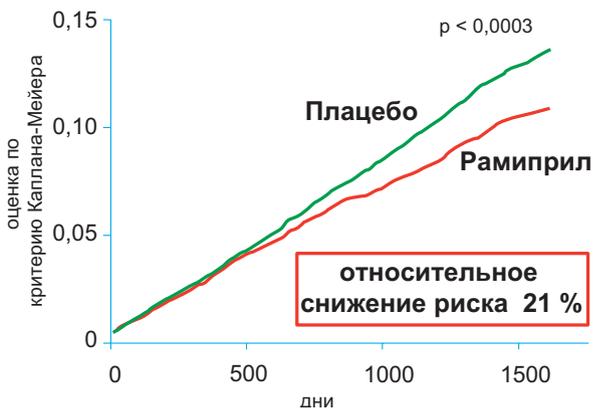
ультразвука высокого разрешения. Терапия Ирузидом привела к выраженному улучшению эндотелиальной функции. На фоне терапии Ирузидом отмечалось достоверное выраженное увеличение ЭЗВД —  $7,9\% \pm 3,0$  до лечения и  $15,5\% \pm 2,2$  после лечения ( $p < 0,05$ ). На фоне лечения комбинацией атенолола и гидрохлотиазида изменение ЭЗВД было статистически незначимо —  $8,2\% \pm 3,4$  и  $9,6\% \pm 3,6$  ( $p > 0,05$ ).

Гипотезу о возможности предупреждения осложнений и смерти у больных высокого сердечно-сосудистого риска и АПФ проверяли в ряде крупных многоцентровых исследований: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), EUROPEA (EUROpean trial ON reduction of cardiac events with Perindopril in

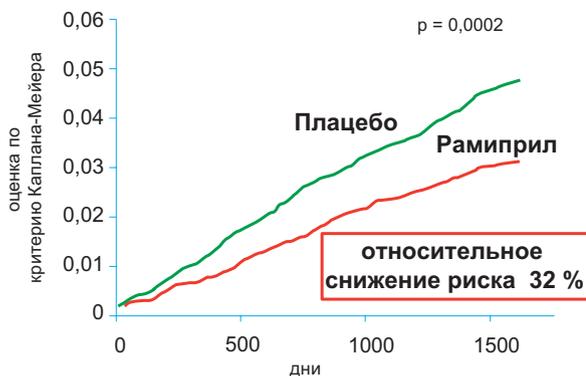
**Рисунок 3. Норе: результаты.** Пациенты, достигшие комбинированной первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть).



**Рисунок 4. Норе: инфаркт миокарда.**



**Рисунок 5. Норе: инсульты.**



**Рисунок 6. Норе: уровень АД.**

	САД/ДАД(мм Hg)			
	Исходно	1 мес	2 года	Посл.визит
Рамиприл	139/79	133/76	135/76	136/76
Плацебо	139/79	137/78	138/78	139/77

**АД в группе Рамиприла снизилось незначительно (3/3 mmHg). Эффект рамиприла нельзя объяснить антигипертензивным действием!**

бильную стенокардию в анамнезе, а у 26% — аортокоронарное шунтирование в анамнезе, у 18% — чрескожную реваскуляризацию коронарных артерий, у 11% инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Почти половина пациентов страдала АГ и около 40% — СД 2 типа. Больным назначали плацебо или иАПФ рамиприл (с титрованием доз от 1,25 до 10 мг) и продолжали наблюдение в среднем 5 лет. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) была зарегистрирована у 17,8% больных группы плацебо и 14,0% больных группы рамиприла, что отражает снижение риска на 22%,  $p < 0,001$  (рис. 3). Терапия рамиприлом привела к снижению частоты важнейших компонентов этой конечной точки — ИМ, МИ (рис. 4,5). Кроме того, установлено снижение общей смертности (с 12,2 до 10,4% в течение 5 лет), необходимости реваскуляризации, диабетических осложнений, развития СД, остановки сердца, прогрессирования стенокардии или сердечной недостаточности. Интересен тот факт, что снижение АД в группе рамиприла было сравнительно небольшим (АД — 3/3 мм рт. ст.), поэтому результаты лечения нельзя объяснить только антигипертензивным действием препарата (рис. 6).

stable coronary Artery disease), PEACE (Prevention of events with Angiotensin-converting Enzyme inhibition). В этом списке особняком стоит исследование HOPE [51], в котором участвовали 9297 мужчин и женщин с подтвержденным атеросклерозом различной локализации (коронарная болезнь сердца, поражение периферических артерий, инсульт) или сахарным диабетом и, по крайней мере, еще одним фактором риска (артериальная гипертония, курение сигарет, микроальбуминурия или дислипидемия). 80% больных имели коронарную болезнь сердца, 55% — стенокардию, 52% — инфаркт миокарда в анамнезе, 43% — атеросклероз периферических артерий, у 25% — неста-

Таким образом, в этом исследовании была подтверждена протективная роль рамиприла в плане предупреждения развития осложнений у пациентов с высоким риском. Причем защитный эффект рамиприла никак не связан со снижением АД.

Дополнительным подтверждением эффективности длительной терапии иАПФ с целью вторичной профилактики являются результаты исследования EUROPA [52]. В него были включены 13655 пациентов относящихся к группе невысокого риска, без сердечной недостаточности, страдавших стабильной коронарной болезнью сердца. В течение в среднем 4,2 лет им проводили лечение периндоприлом или плацебо. У больных группы периндоприла было выявлено снижение частоты сердечно-сосудистых исходов (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, внезапная смерть) с 10 до 8% — это означало, что для профилактики одного сердечно-сосудистого исхода необходимо проводить лечение в течение 4,2 лет у 50 больных. Польза иАПФ была сопоставима во всех подгруппах больных.

Результаты исследования HOPE и EUROPA позволяют говорить о новом клиническом направлении применения иАПФ для замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем, если строго опираться на принципы доказательной медицины, можно говорить о протективном эффекте периндоприла при лечении пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и универсальном протективном эффекте рамиприла при лечении всех пациентов, имеющих клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульты, периферический атеросклероз). Можно ли протективный эффект рамиприла и периндоприла, связанный с замедлением прогрессирования атеросклероза, переносить на весь класс иАПФ. Ответ должен быть отрицательным, т.к. в отношении других препаратов на этот счет нет доказательной базы. Более того, в плацебо — контролируемом исследовании PEACE с участием 8290 пациентов со стабильной стенокардией без признаков сердечной недостаточности добавление 4 мг трандолаприла на фоне основной терапии не привела к дополнительному снижению осложнений [53]. Аналогично в плацебо-контролируемом исследовании CAMELOT, в котором участвовали 1991 пациентов со стабильной ИБС без признаков сердечной недостаточности, добавление 20 мг эналаприла к основной терапии не привело к более выраженному снижению осложнений по сравнению с пациентами получавшими плацебо [54]. Не случайно в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии для этих пациентов в плане замедления прогрессирования заболевания и улучшения прогноза этой категории больных из иАПФ рекомендованы только рамиприл и периндоприл [55]. Аналогично, во втором пересмотре Российских рекомендаций по хронической сердечной недостаточности для профилактики этого заболевания у пациентов с ИБС рекомендуется назначение либо рамиприла либо периндоприла, как имеющих доказательную базу [35]. Более того, рамиприл имеет доказательную базу в отношении антиатерогенного эффекта. В исследовании SECURE,

которое проводилось в рамках HOPE, изучалось влияние рамиприла и витамина Е на состояние сонных артерий, обследованных с помощью ультразвукового метода. Было показано, что длительная терапия рамиприлом задерживала прогрессирование каротидного атеросклероза у больных с атеросклерозом или сахарным диабетом, не имевших сердечной недостаточности [56]. Во многом благодаря этому исследованию в последних Европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 года появилась новая ниша применения иАПФ — сопутствующий атеросклероз сонных артерий [12]. В другой программе MICRO-HOPE в рамках исследования HOPE у 3577 больных сахарным диабетом 2 типа рамиприл снижал риск микрососудистых осложнений сахарного диабета, таких как хроническая почечная недостаточность на 24% ( $p = 0,027$ ) и ретинопатия на 22% ( $p = 0,024$ ) [57]. В двойном слепом рандомизированном исследовании AASK был продемонстрирован выраженный нефропротекторный эффект рамиприла. В случае 1094 пациентов с гипертензивной нефропатией (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в пределах 20–65 мл/мин) рамиприл в дозе 2,5–10 мг более эффективно, чем амлодипин и метопролол замедлял снижение СКФ, развитие ХПН и продлевал жизнь пациентам [58]. Таким образом, вышеперечисленные исследования свидетельствуют о мощном вазопротективном эффекте рамиприла, имеющем важное клиническое значение. В клинической практике, кроме традиционного применения рамиприла при АГ и сердечной недостаточности, необходимо предусмотреть пациентов практически с любыми проявлениями атеросклероза — коронарного, мозгового и магистральных сосудов, а также больных с нефропатией. В настоящее время на Российском фармацевтическом рынке появился эффективный генерик рамиприла — хартил. Предварительный анализ недавно завершенного собственного исследования свидетельствует о высокой антигипертензивной эффективности и безопасности хартила. Подводя итоги, представленный выше обзор международных и российских данных позволяет по-новому взглянуть на возможности иАПФ. Традиционные ниши применения иАПФ (АГ, сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия) в последние годы расширились благодаря мощному вазопротективному эффекту иАПФ, что открывает новые клинические возможности их применения — в плане замедления прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем, надо понимать, что указанный эффект не присущ всему классу препаратов, а характерен только для рамиприла (хартила) и периндоприла. По крайней мере, опираясь на данные доказательной медицины, о протективном эффекте в отношении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний можно говорить только об этих двух препаратах.

## *Органопротективные эффекты антагонистов рецепторов ангиотензина II*

За последние годы АРА сделали огромный скачок вперед в плане завоевания новых ниш для лечения АГ в различных клинических ситуациях. Если раньше

этот класс препаратов пребывал в тени иАПФ (их назначение при АГ ограничивалось в основном ситуациями, связанными с побочными эффектами в связи с приемом иАПФ), то в настоящее время ниша их применения, как следует из табл. 1, достаточно обширная. Чтобы лучше понять возможности АРА, необходимо вспомнить их механизм действия. Он, как известно, заключается в ингибировании АТ1 рецепторов ангиотензина II — проводников основных негативных эффектов этого гормона — в результате которого, в отличие от действия иАПФ, не нарушается синтез АП. К числу негативных эффектов АП относятся вазоконстрикция, увеличение секреции эндотелина, стимуляция синтеза перекисных радикалов, гипертрофия гладкомышечных клеток, повышение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа. Многие из этих эффектов являются атерогенными. С другой стороны, стимуляция ангиотензином II незаблокированных рецепторов 2 типа (АТ2) вызывает эффекты, противоположные вышеперечисленным, а именно: вазодилатацию, повышение продукции оксида азота, стимуляцию антипролиферативных процессов. Таким образом, АРА обладают двойным положительным механизмом действия, в котором заложен мощный антиатеротромбогенный потенциал.

Иллюстрацией возможностей АРА является исследование LIFE (изучение эффективности лозартана в отношении снижения конечных точек у лиц с артериальной гипертензией), результаты которого ожидалось с большим интересом и по всей видимости еще долго будут предметом обсуждения [8, 59]. В этом исследовании не только впервые была доказана антигипертензивная эффективность АРА с точки зрения влияния на конечные точки, но и продемонстрированы другие их возможности.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом международном исследовании участвовали 9193 больных АГ в возрасте 55–80 лет, с гипертрофией левого желудочка. Участники исследования были рандомизированы на 2 группы с целью лечения в качестве первоначального либо лозартаном, либо атенололом. Начальная доза препаратов составила, соответственно, 50 мг лозартана 1 раз в сутки и 50 мг атенолола 1 раз в сутки. Препараты можно было комбинировать с гидрохлортиазидом — 12,5 мг в сутки и далее повышать их дозу до 100 мг в сутки, чтобы достичь целевого снижения АД — менее 140/90 мм рт. ст. Наконец, если максимальные дозы исследуемых препаратов в комбинации с диуретиком не обеспечивали адекватного контроля АД, то разрешалось назначать дополнительные препараты (за исключением АРА, иАПФ и ББ). Длительность исследования составила в среднем 4,8 года.

Цель исследования состояла в изучении сравнительной эффективности лозартана и атенолола с целью снижения главной конечной точки, которая включала суммарно МИ, ИМ и смертность от сердечно-сосудистых причин. Другие конечные точки включали частоту возникновения новых случаев СД, смертность от всех причин, регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, частоту госпитализаций по поводу стенокардии или сердечной недостаточности.

Всего за время исследования в группе лозартана было выявлено 508 слу-

чаев объединенной конечной точки, а в группе ателолола — 588. Таким образом, по сравнению с ателололом лозартан снизил частоту главной конечной точки (смертность от сердечно-сосудистых причин, МИ и ИМ) на 13% ( $p < 0,021$ ). Частота фатального и нефатального МИ в группе лозартана была на 25% ниже, чем в группе ателолола ( $p < 0,001$ ), несмотря на то, что АД в обеих группах снизилось практически одинаково — на 30/17 мм рт.ст. в группе лозартана и на 29/17 мм рт.ст в группе ателолола. Вместе с тем, не было выявлено различий по частоте развития ИМ в обеих группах. Другая важная находка — достоверно более низкая частота новых случаев СД в группе лозартана — на 25% ( $p < 0,001$ ). В подгруппе пациентов, исходно имевших СД, частота главной конечной точки была ниже на 24% ( $p < 0,031$ ), а частота сердечно-сосудистой смертности — на 37% ( $p < 0,028$ ) в группе лозартана, чем в группе ателолола. Это свидетельствует о благоприятных побочных эффектах лозартана. Благодаря этому исследованию появилась новая ниша для АРА — АГ и гипертрофия миокарда, поскольку было показано, что в подгруппе лиц с лозартаном отмечался достоверно более выраженный регресс гипертрофированного левого желудочка, по сравнению с ателололом. Немаловажным было то обстоятельство, что частота побочных эффектов при применении лозартана было значительно меньше, чем в группе ателолола. В результате, в конце исследования значительно больше пациентов продолжало принимать лозартан, чем ателолол.

С АРА связаны новые возможности в лечении такой проблемной группы пациентов как АГ с сопутствующей ХСН. Как известно, в настоящее время при лечении АГ с ХСН успешно применяется арсенал препаратов, которые позволяют эффективно устранять симптомы сердечной недостаточности и продлевать жизнь таких больных. К таким классам препаратов, как известно, относятся иАПФ, ББ, диуретики и сердечные гликозиды. В течение длительного времени иАПФ, считающиеся золотым стандартом лечения ХСН, отсутствовала альтернатива с целью блокады ренин-ангиотензиновой системы, которая совершенно необходима при ХСН. Вместе с тем, существует ряд ситуаций, когда пациенты не переносят иАПФ. Кроме того, у женщин по не установленным пока причинам эффективность иАПФ значительно ниже, чем у мужчин. В этих ситуациях врачу необходима альтернатива иАПФ. И эта альтернатива появилась, благодаря полученным данным в проекте SHARM, объединившем три исследования. В плацебо-контролируемом исследовании SHARM-ALTERNATIVE с более, чем 2000 пациентов с ХСН, изучали эффективность кандесартана при лечении больных, не принимающих иАПФ из-за их непереносимости [60]. Результаты показали, что в случае непереносимости иАПФ, применение кандесартана приводит к снижению частоты развития ССО и смертности от них, а также снижает частоту госпитализации по причине прогрессирования ХСН (рис 7).

В другом исследовании SHARM-ADDED [61] было установлено, что добавление кандесартана к иАПФ и ББ у больных с ХСН приводит к дальней-

шему клинически значимому снижению частоты развития ССО и смерти от них, а также госпитализации по поводу прогрессирования ХСН (рис 8).

В обоих этих исследованиях, применение кандесартана характеризовалось хорошей переносимостью. Немаловажно отметить, что эффективность кандесартана была практически одинаковой как у мужчин, так и у женщин. Сравнительный анализ результатов проекта CHARM и исследования SOLVD показал, что эффективность кандесартана с целью снижения риска смерти от ССО и частоты госпитализации из-за прогрессирования ХСН сопоставима с эффективностью эталонного иАПФ эналаприла. Очень важно для практических врачей знать правила титрования доз кандесартана, которое использовалась в проекте CHARM. Стартовая доза — 4 мг в сутки однократно, которая

при стабильном АД и отсутствии осложнений удваивалась каждые 3–5 дней до достижения 16 мг в сутки. Максимальная дозировка в сутки — 32 мг. На сегодняшний день применение кандесартана при лечении пациентов с ХСН является наиболее обоснованным, и его можно применять наравне с иАПФ (степень доказанности А). Этот факт нашел отражение в последних Европейских и Российских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН. Более того,

**Рисунок 7.** Результаты исследования CHARM-Alternative. Комбинированный показатель общей смертности и частоты госпитализаций по поводу утяжеления ХСН.

снижение относительного риска на 23%, отношение риска 0,77 при 95% доверительном интервале от 0,67 до 0,89;  $p = 0,0004$  (при анализе с учетом дополнительных факторов отношение риска 0,70;  $p < 0,0001$ )



**Рисунок 8.** Результаты исследования CHARM-Added. Комбинированный показатель общей смертности и частоты госпитализаций по поводу утяжеления ХСН.

снижение относительного риска на 15%, отношение риска 0,85 при 95% доверительном интервале от 0,75 до 0,96;  $p = 0,011$  (при анализе с учетом дополнительных факторов отношение риска 0,85;  $p = 0,01$ )



и в последних Европейских рекомендациях по лечению АГ появилась новая ниша использования АРА — сопутствующая ХСН. Из других представителей АРА рекомендуется также использовать лозартан и валсартан. В новых рекомендациях по диагностике и лечению АГ появилась также очень интересная ниша применения АРА — профилактика развития мерцательной аритмии у пациентов с пароксизмами аритмий в анамнезе. Все указанные новые ниши АРА свидетельствуют о важнейшем плеiotропном эффекте этого класса — органопротекции, не связанной со снижением АД.

## *Новости комбинированной терапии артериальной гипертензии*

Как показывает клиническая практика, добиться целевого уровня АД в большинстве случаев возможно на фоне комбинированной терапии препаратами с различным механизмом действия, особенно в группах больных высокого риска, которые наблюдаются у практических врачей. Это вполне естественно, поскольку один класс препаратов не в состоянии контролировать все патогенетические механизмы повышения АД: активность СНС и ренин-ангиотензин — альдостероновой системы, объем-зависимые механизмы. Существуют различные комбинации антигипертензивных средств. Комбинации двух антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов. К ним относятся: ИАПФ + диуретик; АРА + диуретик; ИАПФ + АК; АРА + АК; дигидропиридиновый АК +  $\beta$ -АБ; АК + диуретик;  $\beta$ -АБ + диуретик [3].

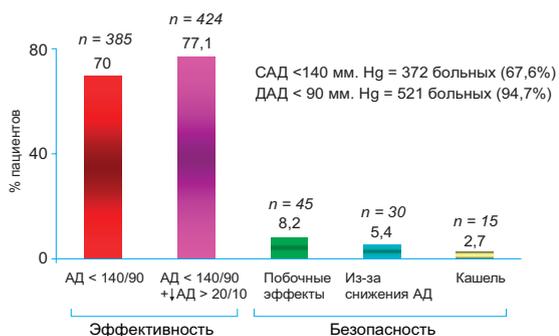
Есть определенные нюансы комбинированной терапии. Она может быть двух видов: стартовая монотерапия с переходом на комбинированную терапию в случае отсутствия эффекта (т.е. достижения целевого уровня АД) или комбинированная терапия уже на старте лечения (рис.2). Если отталкиваться от стратегии стартовой монотерапии, то врач неизбежно сталкивается с ситуацией кропотливого поиска наиболее оптимального для пациента антигипертензивного средства с частой сменой препаратов и их дозировок, что нередко лишает врача и больного уверенности в успехе и, в конечном итоге, снижает приверженность к лечению. Это особенно актуально для больных с мягкой и умеренной АГ, большинство из которых не испытывают дискомфорта от повышения АД и не мотивированы к лечению. Комбинированная терапия уже на старте лечения при условии эффективных доз препаратов позволяет быстрее добиться адекватного контроля АД в большинстве случаев АГ.

Наиболее популярной в России является комбинация иАПФ и диуретика. Как показывают результаты исследования Пифагор, почти треть врачей в России отдает предпочтение сочетанию именно этих препаратов [62]. Возможно, именно эти два класса препаратов обеспечивают контроль практически всех механизмов повышения АД. Очень широкое распространение получили фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, которые значитель-

но повышают приверженность пациентов к терапии АГ. Среди фиксированных комбинаций с успехом используются нолипрел и нолипрел-форте (2–4 мг периндоприла и 0,625–1,5 мг индапамида), ко-ренитек (20 мг эналаприла и 12,5 мг гипотиазид), тарка (180 мг изоптина СР и 2 мг трандолаприла). Вместе с тем фиксированные комбинации препаратов ограничивают возможности титрования доз при необходимости как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. Поэтому важное значение имеет появление первой нефиксированной комбинации Энзискс, содержащей два препарата в одном блистере — эналаприл и индапамид. Препарат своим появлением обязан проекту ЭПИГРАФ, который был осуществлен под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов (координатор академик РАН Ю.Н.Беленков). Проект состоял из двух многоцентровых исследований ЭПИГРАФ-1 и ЭПИГРАФ-2.

В открытом исследовании ЭПИГРАФ-1 принимали участие врачи 38 поликлиник из 17 городов России [63]. Всего в исследование было включено 550 больных с АГ II–III степени (исходное систолическое АД > 160 мм рт. ст.), причем среди них были пациенты не только с эссенциальной, но и с симптоматической АГ. Особенностью исследования явилось то, что уже в начале лечения больным назначалась комбинация эналаприла и индапамида. Причем, если доза индапамида была постоянной — 2,5 мг, то доза эналаприла варьировала в зависимости от исходного уровня АД. Вместе с тем, врачи имели возможность коррекции доз эналаприла в зависимости от достижения целевого уровня АД в течение 4 недель. В результате лечения больных АГ дифференцированными дозами эналаприла и индапамида удалось добиться существенного снижения как систолического, так и диастолического АД. При этом целевого уровня АД удалось достичь у 70 % пациентов (< 140/90 мм рт. ст.). Процент пациентов, в целом отреагировавших на лечение (снижение систолического и диастолического АД  $- \Delta 20/10$  мм.рт.ст ) составил — 77,1. Побочные реакции были отмечены лишь у 8,2 % больных. Только у 2,7% пациентов отмечался кашель (рис. 9). Главный вывод исследования состоял в том, что эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом в лечении АГ не зависел от пола, возраста и причины, вызвавшей повышение АД (первичная АГ или вторичная АГ почечного генеза). Особенно нужно обратить внимание на последнее обстоятельство, в связи с укоренившимся мнением, что эффективность антигипертензивной терапии у больных симптоматической АГ снижается. Сочетание эналаприла с индапамидом особенно предпочтительным было у женщин, у которых монотерапия иАПФ может быть менее эффективной. Результаты исследования ЭПИГРАФ-1 позволили отработать наиболее эффективные дозы эналаприла и индапамида для больных АГ различной степени, что стало основой для создания 3 видов препарата Энзискс: Энзискс — 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (однократный прием утром) для больных АГ I степени; Энзискс Дуо — 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (утром) + 10 мг эналаприла (вечером) для больных АГ II степени; Энзискс Дуо Форте — 20 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (утром) + 20 мг эналаприла (вечером).

**Рисунок 9.** Основные результаты исследования ЭПИГРАФ. Эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом у больных со стабильной АГ.



В контрольной группе лечение проводилось антигипертензивными препаратами любых классов, кроме иАПФ и диуретиков.

Данное исследование также подтвердило высокую эффективность сочетания эналаприла и индапамида. В группе получающих Энзикс — 72,5 % пациентов достигли целевого уровня АД. Таким образом, раннее начало лечения больных с АГ I–II степени нефиксированной комбинацией эналаприла и индапамида (Энзикс) в сравнении с рутинной антигипертензивной терапией позволяет чаще достигать нормализации уровня АД. Помимо всего прочего, терапия Энзиксом экономически выгодна.

Важное клиническое значение имеет присутствие в составе Энзикса диуретика индапамида без нежелательных побочных эффектов. Как уже отмечалось, диуретики и ББ (особенно неселективные) обладают отрицательным метаболическим эффектом и повышают риск развития сахарного диабета.

Это полностью касается и комбинированной терапии. В этом отношении компоненты препарата Энзикс не вызывают опасений. Эналаприл, как иАПФ, по определению является метаболически нейтральным, а индапамид занимает особое место среди диуретиков. В рекомендуемых дозах (1,5–2,5 мг в сутки) он не только обеспечивает адекватный антигипертензивный эффект, но и также является метаболически нейтральным. Доказано, что индапамид не вызывает гипокалиемии, изменений в углеводном [65] и липидном профиле [66]. Особенно убедительное свидетельство метаболической нейтральности индапамида получено в результате проведения мета-анализа трех исследований, включивших в общей сложности 1195 пациентов. По итогам лечения ретардной формой индапамида в течение 9–12 месяцев, влияния на углеводный и липидный профиль, а также уровень мочевой кислоты выявлено не было [67].

Индапамид, помимо мочегонного эффекта, оказывает вазодилатирующее действие за счет снижения содержания натрия в стенке артерий, регулиро-

Эффективность и безопасность Энзикса оценивалась в исследовании ЭПИГРАФ-2, которое по дизайну являлось сравнительным, рандомизированным многоцентровым, включавшим 9 центров в России и 1 центр в Сербии [64]. Всего в исследование было включено 313 больных, которые были рандомизированы в две группы. В группу Энзикса вошли 211 пациентов, в группу контроля — 102 пациента.

вания поступления кальция в гладкомышечные клетки сосудов, а также увеличения синтеза простагландина E2 в почках и простаглицлина в эндотелии [68]. Таким образом, индапамид, оказывая более выраженное по сравнению с другими диуретиками, прямое действие на сосуды, влияет на эндотелиальную функцию. Он оказывает антиоксидантное действие, повышая биодоступность NO [69]. Более того, в исследовании LIVE доказана, что терапия индапамидом способна вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка [70].

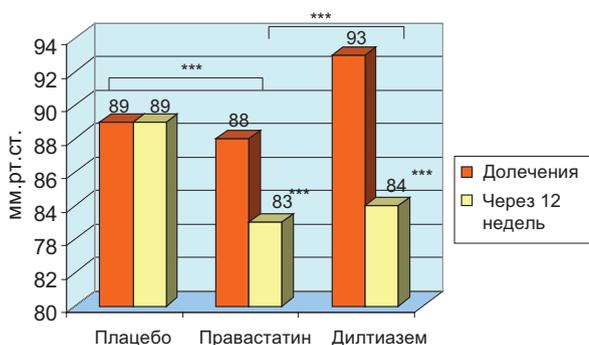
Таким образом, благодаря проекту ЭПИГРАФ была создана новая форма комбинированного препарата — нефиксированная комбинация Энзискс, которая позволяет в реальной клинической практике добиться адекватного контроля АД у большинства пациентов. Присутствие 2-х антигипертензивных препаратов в одном двойном блистере, безусловно, будет способствовать повышению приверженности к лечению. Три различные дозировки Энзискса будут способствовать адекватному подбору нефиксированной комбинации в различных клинических ситуациях, связанных со степенью повышения АД.

### *Плейотропные эффекты липидоснижающей терапии*

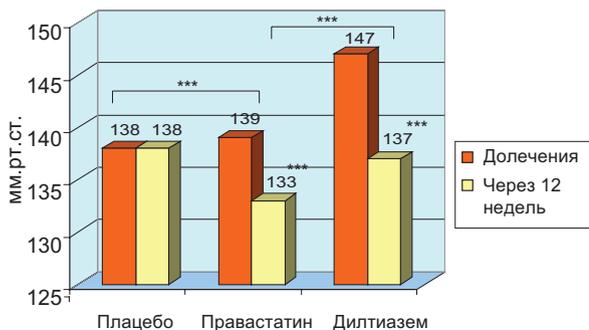
В концепции многофакторного подхода важнейшее место занимает коррекция нарушений липидного обмена, который, как уже упоминалось, вносит важнейший вклад в риск развития осложнений. Под нарушением липидного обмена понимают повышение уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) и понижение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). В крупных эпидемиологических исследованиях была обнаружена прямая связь между уровнем ХС и смертностью от ИБС [71,72], а также, что снижение уровня ХС ЛНП приводит, в свою очередь, к снижению риска развития ИБС [73,74]. Сегодня наиболее эффективными и безопасными медикаментозными средствами липидоснижающей терапии являются статины. Они снижают ХС ЛНП на 20–60%, ТГ — на 10–40%, повышают ХС ЛВП на 5–15% [75]. Длительное применение статинов приводит к значительному снижению риска кардио- и цереброваскулярных осложнений [76]. При этом эффективность статинов доказана не только у больных с ИБС, но и без ИБС. В исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm) доказана эффективность статинов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и умеренной гиперхолестеринемией [77]. Этот факт отражен в рекомендациях ВНОК по диагностике и лечению атеросклероза, где назначение статинов рекомендуется не только для лечения пациентов с различными клиническими проявлениями атеросклероза, но и для лечения пациентов без клинических проявлений атеросклероза и с высоким риском смерти от ССЗ по шкале SCORE. Таким образом, значительно расширяются показания для липидоснижающей терапии, как средства не только вторичной, но и первичной профилактики.

Вместе с тем, статины обладают рядом дополнительных плейотропных эффектов, к которым относят способность улучшать эндотелиальную функцию,

**Рисунок 10.** Динамика среднесуточного ДАД при 12-недельном лечении правастатином у больных с мягкой АГ и гиперхолестеринемией.



**Рисунок 11.** Динамика среднесуточного САД при 12-недельном лечении правастатином у больных с мягкой АГ и гиперхолестеринемией.



II группа — правастатин — 40 мг в сутки — 18 человек и III группа — пролонгированный недигидропиридиновый антагонист кальция — дилтиазем (алтиазем РР®) — 180 мг в сутки — 18 человек.

На фоне лечения правастатином отмечалось достоверное снижение уровня среднесуточного САД на 6,2 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), среднесуточного ДАД — на 5,4 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). В то же время на фоне приема плацебо не отмечено динамики изменения ни среднесуточного САД (всего  $-0,1$  мм рт.ст.,  $p > 0,05$ ), ни среднесуточного ДАД (всего  $-0,3$  мм рт.ст.,  $p > 0,05$ ). При этом правастатин обеспечивал достоверное снижение среднесуточного САД и ДАД по сравнению с плацебо. В то же самое время по гипотензивному эффекту он несколько уступал алтиазему РР® (рис. 10,11).

снижать вязкость крови, а также оказывать противовоспалительное, гипотензивное действие. Одним из важнейших эффектов статинов является улучшение функции эндотелия [78,79]. Именно с улучшением эндотелиальной функции при применении статинов связывают их гипотензивный эффект, выявленный в последние годы в ряде исследований [80,81]. В связи с этим представляют интерес данные собственного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования, целью которого было изучение гипотензивного эффекта правастатина у больных с мягкой АГ и ГХС. В исследование длительностью 12 недель были включены 52 пациента мужского пола в возрасте 35–60 лет, которые были рандомизированы на 3 группы. I группа получала плацебо — 16 человек,

На фоне приема алтиазема РР® отмечалось снижение среднесуточного САД на 10 мм рт. ст. (т. е. на  $6,7 \pm 0,2\%$  от исходного уровня;  $p < 0,001$ ), а уровень среднесуточного ДАД снизился на 9,0 мм рт.ст. (т. е. на  $9,7 \pm 0,3\%$  от исходного уровня;  $p < 0,001$ ).

Что касается гиполипидемического эффекта правастатина, то снижение ОХС составило  $29,2 \pm 3,3\%$  от исходного

уровня ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП —  $37,7 \pm 4,4\%$  от исходного уровня ( $p < 0,001$ ), повышение уровня ХС ЛПВП —  $30,1 \pm 5,7\%$  от исходного уровня ( $p < 0,001$ ).

Интересно, что степень снижения уровня ОХС не коррелировала со степенью снижения ни САД, ни ДАД. Таким образом, гипотензивный эффект правастатина не зависел от его гиполипидемического действия.

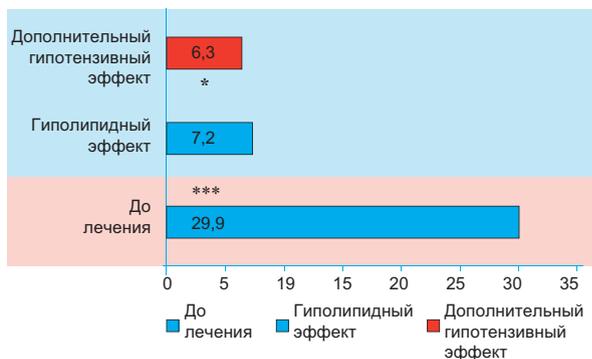
Гипотензивный эффект правастатина вносил дополнительный вклад в снижение суммарного коронарного риска, рассчитанного на основании компьютеризированной модели западногерманского исследования PROCAM STUDY [82]. Основными составляющими этой формулы являются: возраст, САД, уровень общего ХС или ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, статус курения, СД 2 типа, наличие ИБС, ИМ в анамнезе, наличие ИБС у ближайших родственников.

При учете только гиполипидемического эффекта суммарный риск достоверно снижался ( $-69\%$ ) и составил 7,2%, а с учетом и гипотензивного эффекта достиг 6,3%. Таким образом, антигипертензивное действие правастатина вносит дополнительный вклад в снижение суммарного коронарного риска (рис. 12).

Возможно, дополнительным антигипертензивным эффектом правастатина, являющимся следствием улучшения эндотелиальной функции, можно объяснить результаты исследования WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) по первичной профилактике ИБС, где оценивали эффективность правастатина при лечении 6550 лиц с нарушениями липидного обмена [83]. Снижение коронарного риска (объединенные конечные точки — нефатальный ИМ, ИБС, коронарная ангиопластика, АКШ) оказалось достоверно выше (на 12%) ожидаемого, рассчитанного на основании Фрамингемской модели, учитывающей уровень ОХС.

При длительной терапии статинами необходимо учитывать не только их гиполипидемическое действие, но и гипотензивный эффект, который вносит дополнительный вклад в снижение суммарного коронарного риска.

**Рисунок 12.** Динамика суммарного коронарного риска на фоне лечения правастатином.



Поскольку дисфункция эндотелия является причиной нарушения структуры и нормального функционирования сосудов микроциркуляторного русла [84], то логично было бы предположить, что статины оказывают благоприятное влияние и на систему микроциркуляции, являющейся основой адекватной перфузии органов и тканей. Существуют лишь единичные данные зарубежных исследований о влиянии статинов на микроциркуляцию [85]. В России исследования на эту тему не проводились. Нами было предпринято исследование по изучению влияния нового статина, под названием Розувастатин (Крестор, AstraZeneca, Великобритания) на микроциркуляторное русло у пациентов с дислипидемией и мягкой и умеренной АГ. В исследовании участвовали 25 пациентов с уровнем ХС выше 5,0 ммоль/л и ХС ЛПНП выше 3,0 ммоль/л и уровнем САД 140–179 мм рт.ст. и ДАД 90–109 мм рт.ст. В течение 12 недель пациенты принимали 10 мг розувастатина без коррекции дозы. Состояние микроциркуляторного русла изучали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии.

В целом, установлено благоприятное влияние розувастатина на микроциркуляторное русло. При этом положительные сдвиги наблюдались при различных патологических типах микроциркуляции — при спастическом и гиперемическом. При спастическом типе микроциркуляции, когда микроциркуляторное русло обеднено кровью, на фоне лечения крестором происходит увеличение кровотока, о чем говорит прирост показателя микроциркуляции. О том же свидетельствует и снижение резерва капиллярного кровотока (РКК), являющееся следствием увеличения числа функционирующих капилляров. При гиперемическом типе микроциркуляции, когда имеет место переполнение сосудистого русла, наблюдается снижение притока крови, о чем свидетельствует снижение показателя микроциркуляции. У этих же пациентов отмечается повышение РКК, что играет положительную роль, поскольку способствует разгрузке переполненного прекапиллярного звена.

Вместе с тем, в обеих группах отмечалось снижение периферического сосудистого сопротивления, о чем свидетельствует достоверное повышение миогенных амплитуд. В результате увеличивается приток крови к капиллярам и происходит улучшение перфузии органов и тканей.

Таким образом, в целом, на фоне лечения крестором у пациентов с ДЛП и мягкой и умеренной АГ наблюдаются благоприятные сдвиги в системе микроциркуляции.

Выявлен также другое позитивное влияние розувастатина на сосуды — достоверное снижение САД — на 8 мм рт. ст., ДАД — на 6 мм рт. ст.

В исследовании подтвержден выраженный гиполипидемический эффект Крестора.

Таким образом, **новый гиполипидемический препарат розувастатин обладает не только выраженным гиполипидемическим эффектом, но и положительными воздействием на сосуды, способствующим микроциркуляции и снижению АД у больных дислипидемией и мягкой и умеренной**

**артериальной гипертонией.** Безусловно, указанные сосудистые эффекты Крестора могут положительно повлиять на эффективность предупреждения ССО при длительной терапии данным статином.

## *Вопросы приверженности первичной медикаментозной профилактики*

Как уже отмечалось проблема контроля АД и коррекции сопутствующих факторов риска в случае пациентов без клинических проявлений атеросклероза состоит в том, что пациенты не мотивированы на медикаментозное лечение («факторы риска не болят»), не говоря уже о мотивации к немедикаментозным методам коррекции сопутствующих факторов риска. В этой связи следует отметить успешный опыт проведения образовательных школ (в Иваново, Хабаровске), который свидетельствуют о том, что достижение лучшего контроля не только АД, но и коррекции факторов риска вполне возможно [86,87].

Особо следует отметить актуальность разработки и внедрения в клиническую практику мотивационных технологий. Одной из них может стать электронная версия SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation — Систематическая (регулярная) оценка коронарного риска) — новая система оценки риска развития фатальных исходов ССЗ в течение 10 лет, разработанная экспертами Европейского общества кардиологов совместно со специалистами ФГУ ГНИЦПМ Минздравсоцразвития России на основании данных проспективных исследований, проведенных в европейских популяциях, в том числе и российской (всего — более 200000 чел.). Эта интерактивная система позволяет наглядно продемонстрировать пациенту риск фатального исхода от ССЗ в течение 10 лет и его положительную динамику по снижению риска в результате вмешательства. Такая наглядная компьютерная демонстрация призвана повысить мотивацию и приверженность пациентов к медикаментозной и немедикаментозной коррекции факторов риска и, в конечном итоге, привести к существенному снижению ССО. В настоящее время в Интернете появилась русская версия HeartScore, которой могут пользоваться практические врачи.

В систему SCORE включены следующие факторы риска: пол, возраст, курение, уровень систолического АД (САД), уровень ОХС. Критерием высокого риска был определен риск 5% и выше, в отличие от предыдущего показателя, равного 20% и выше.

Статус курения определяется при опросе пациента — по его ответам «да» или «нет». Пациент считается курящим, если он выкуривает более семи сигарет в неделю.

Риск считается очень высоким, если при проекции данных пациента на карту SCORE он выше 10%; высоким — если располагается в пределах от 5 до 10% средним — от 2 до 4 % и низким — менее или равен 1%.

В случае высокого и очень высокого риска пациент нуждается в проведении активных профилактических и лечебных мероприятий, направленных на устранение и коррекцию факторов риска.

По сравнению с таблицей риска, преимущества использования HeartScore для клиницистов и пациентов заключаются в скорости и простоте использования, индивидуальной адаптацией к пациенту. Программа предлагает:

- графическую демонстрацию абсолютного кардиоваскулярного риска,
- оценку относительной роли корригируемых факторов риска,
- рекомендации по вмешательству, что способствует изменению поведения и готовности к лечению, т.е. приверженности пациентов к лечению.

HeartScore® — инструмент первичной профилактики ССЗ, для оценки риска у тех лиц, кто еще не болен. Но пациентам с имеющимися симптомами заболеваний связанных с атеросклерозом, требуется интенсивное лечение для профилактики осложнений, поэтому в таких случаях нет нужды прибегать к подобной оценке риска, т.к. уже данные пациенты относятся к группе высокого риска.

HeartScore® помогает оценить риск, и не претендует на абсолютную точность прогноза. В задачи HeartScore® не входит влияние на решение врача относительно тактики лечения пациентов и отправной точки лечения (с какого уровня риска начинать лечение). Эти вопросы, безусловно, остаются в компетенции врача.

В соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ лечение необходимо начинать в случае, если риск смерти от ССЗ в течение 10 лет превышает 5%. Для молодых пациентов необходимо ориентироваться на таблицу относительного риска.

Нами было проведено многоцентровое крупномасштабное исследование по изучению эффективности интеграции в клиническую практику электронной версии SCORE [88, 89]. В исследовании участвовало 350 терапевтов из 47 городов России. Каждый терапевт включал в исследование 3-х пациентов высокого риска с АГ (риск по шкале SCORE > 5%). Всего в программу было включено 1050 пациентов. Впервые в практике исследований не только в Европе, но и в России использовалась электронная версия SCORE для изучения эффекта ее применения с целью повышения приверженности к медикаментозному лечению АГ и эффективному контролю сопутствующих факторов риска. С этой целью была сформирована подвыборка из 128 пациентов с АГ. У этих пациентов риск оценивали с помощью электронной версии SCORE. В качестве контрольной группы выбраны пациенты (n = 481 чел.), сопоставимые по возрасту, полу, уровню систолического АД, частоте курящих, индексу массы тела. В контрольной группе пациентам демонстрировали оценку риска по обычной таблице SCORE. Всем пациентам назначали комбинированную антигипертензивную терапию в качестве стартовой. Исследование продолжалось 1 год. К концу исследования в основной группе достоверно большее количество пациентов достигли целевого уровня АД или ответили на лечение (снижение САД не менее 20 мм. рт. ст и/или снижение ДАД не менее 10 мм. рт. ст), по сравнению с группой больных, у которых суммарный риск оценивался по таблицам (без применения электронной версии SCORE), что соответствовало 90% и

82% пациентов в основной и контрольной группе ( $p < 0,005$ ), рис. 13. Таким образом, более выраженное снижение суммарного сердечно-сосудистого риска было достигнуто у тех пациентов, у которых риск оценивался с помощью электронной версии SCORE (рис. 14)

Эти данные свидетельствуют о целесообразности внедрения в клиническую практику ведения пациентов без клинических проявлений атеросклероза электронной версии SCORE, не только как инструмента оценки суммарного риска, но и в качестве мотивационной технологии с целью улучшения приверженности к медикаментозным и немедикаментозным методам контроля факторов риска. В конечном итоге это должно привести к более эффективному снижению суммарного сердечно-сосудистого риска.

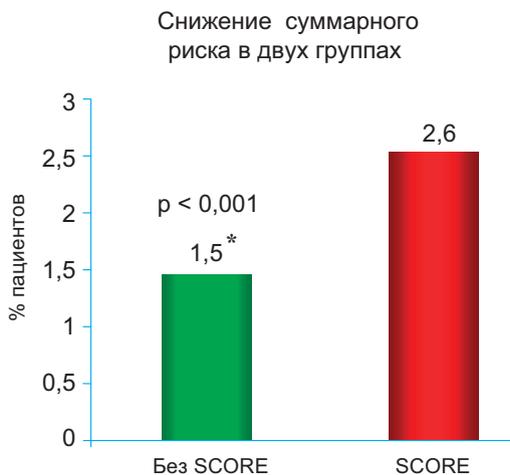
Доступ к HeartScore® можно получить на сайте [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org),

где нужно зарегистрироваться как пользователю системы. Затем, после успешного завершения регистрации, перейдя по соответствующей ссылке, можно выбрать нужную версию HeartScore® (Европейскую или национальную), для чего снова щелкнуть по ссылке «Доступ» на странице приветствия и ввести пароль (My ESC).

**Рисунок 13.** Частота ответа АД на лечение у пациентов двух групп.



**Рисунок 14.** Снижение суммарного риска в двух группах.



---

## Заключение

---

Цель данной брошюры — обратить внимание врачей на своевременное выявление и ведение пациентов высокого риска. Актуальность стратегии высокого риска определяется тем, что пациентов высокого риска в общей массе кардиологических больных — подавляющее большинство, поэтому основная доля осложнений приходится именно на эту группу. В связи с этим своевременное выявление пациентов высокого риска и правильная стратегия их ведения может существенно снизить частоту осложнений. Если говорить о стратегии ведения пациентов высокого риска, то за последние годы произошли серьезные изменения, и возросло значение медикаментозной составляющей ведения такого контингента. Это касается в первую очередь антигипертензивной и липидоснижающей терапии. Авторы предложенного труда хотели бы обратить внимание врачей, чтобы они при проведении первичной медикаментозной профилактики, учитывали не только основные, но и плеiotропные эффекты препаратов.

За последние годы появилось много новых результатов крупномасштабных исследований, которые позволяют по-новому взглянуть на возможности терапии практически всеми основными классами антигипертензивных препаратов. Относительно применения ББ в клинической практике с учетом метаболических эффектов необходимо занять гибкую позицию, которая отражена в последних Европейских и Российских рекомендациях по лечению АГ. Отрицательными побочными эффектами в меньшей степени обладают современные ББ, такие как метопролол, небиволол, бисопролол, карведилол. Благодаря этому, значительно расширились границы применения ББ, и практическому врачу необходимо смелее назначать их в различных клинических ситуациях, в том числе при метаболическом синдроме и СД.

Такой же гибкий подход необходим при применении в клинической практике диуретиков. Назначение диуретиков, безусловно, требует учета их отрицательных побочных эффектов, особенно выраженных при применении их в высоких дозах. Однако в ряде ситуаций во главу угла нужно ставить клиническую целесообразность. Диуретики были и остаются незаменимыми средствами лечения АГ, осложненной ХСН. При АГ и сопутствующей почечной недостаточности показано назначение петлевых диуретиков. В этих ситуациях диуретики можно назначать в высоких дозах, поскольку клиническая целесообразность выше риска усугубления метаболических нарушений. Однако при неосложненной АГ, особенно при сопутствующих метаболических нарушениях, лучше избегать назначения высоких доз тиазидных диуретиков из-за увеличения риска развития СД. В этих ситуациях лучше использовать нейтральный с точки зрения побочных эффектов индапамид. Кроме того, тиазидные диуретики в невысоких дозах не вызывают негативных побочных эффектов, зато усиливают действие практически всех классов антигипертензивных препаратов.

Очень важное клиническое значение имеет дифференцированный подход к антагонистам кальция: разделение на две большие подгруппы на основании их влияния на СНС. Первая подгруппа — так называемые пульс-урежающие антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем). Вторая подгруппа — увеличивающие частоту пульса антагонисты кальция или дигидропиридины. Кроме общих показаний к применению этих двух подгрупп препаратов (сопутствующий атеросклероз, купирование гипертонических кризов, профилактика и купирование приступов стенокардии различной природы, включая вазоспастическую стенокардию) у недигидропиридиновых антагонистов кальция есть дополнительное показание — лечение тахиаритмий, за счет симпатолитического эффекта указанного подкласса антагонистов кальция.

Традиционные ниши применения иАПФ (АГ, сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия) в последние годы расширились благодаря мощному вазопротективному эффекту иАПФ, что открывает новые клинические возможности их применения — замедление прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом. Вместе с тем, необходимо учитывать, что указанный эффект характерен не для всего класса препаратов, а специфичен только для рамиприла и периндоприла. По крайней мере, опираясь на данные доказательной медицины о протективном эффекте в отношении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, мы можем говорить только об этих двух препаратах.

Благодаря исследованию LIFE появилась новая ниша для АРА — АГ и гипертрофия миокарда, поскольку было показано, что в подгруппе лиц с лозартаном отмечался достоверно более выраженный регресс гипертрофированного левого желудочка по сравнению с атенололом. В целом этот класс препаратов кроме основного действия обладает выраженным кардиопротективным и нефропротективным эффектом. Благодаря органопротекторным свойствам АРА, с ними связаны новые возможности в лечении такой проблемной группы пациентов, у которых АГ осложнена ХСН. В течение длительного времени при использовании иАПФ, считающихся золотым стандартом лечения ХСН, отсутствовала альтернативная возможность блокады ренин-ангиотензиновой системы, необходимой при ХСН. Существует ряд ситуаций, когда пациенты не переносят иАПФ. Кроме того, у женщин по неустановленным пока причинам эффективность иАПФ значительно ниже, чем у мужчин. В этих ситуациях врачу необходима альтернатива иАПФ. И эта альтернатива появилась прежде всего благодаря проекту SHARM, в котором было показано, что в случае непереносимости иАПФ, применение кандесартана приводит к снижению частоты развития ССО и смертности от них, а также снижению частоты госпитализации по поводу прогрессирования ХСН. Более того, добавление кандесартана к иАПФ и ББ при лечении больных с ХСН приводило к дальнейшему клинически значимому снижению частоты развития ССО и смертности от них, а также госпитализации по поводу прогрессирования ХСН. При этом эффективность Кандесартана была практически одинаковой как у мужчин, так и у женщин.

За последние годы большой интерес вызывают сообщения о возможном влиянии антигипертензивных и гиполипидемических препаратов на течение остеопороза. Однако эти данные получены в основном на основании анализа компьютерной базы данных. Только рандомизированные исследования могут объективно пролить свет на этот вопрос. В настоящее время в ГНИЦПМ отделом профилактики метаболических нарушений и отделом профилактики остеопороза проводится рандомизированное исследование о влиянии небиволола на течение остеопороза

В данном труде приведена электронная версия SCORE, которая служит инструментом повышения приверженности пациентов к первичной медикаментозной коррекции. Эта методика позволит практическим врачам быстро оценить риск развития ССЗ пациента и эффективно мотивировать его на лечение. Наглядная демонстрация пациенту его настоящего риска и возможной положительной динамики в результате вмешательства, должна повысить приверженность пациента к лечебно-профилактическим процедурам. Этот эффект был подтвержден на примере собственного многоцентрового крупномасштабного исследования по изучению эффективности интеграции в клиническую практику электронной версии SCORE. Интеграция электронной версии SCORE в клиническую практику приводит почти к двукратному снижению суммарного сердечно-сосудистого риска. Методика проста и доступна в применении, не отнимает много времени. Ею могут пользоваться кардиологи и терапевты всех уровней практического здравоохранения — первичного, стационарного, а также Центров Здоровья.

Подводя итог, авторы подчеркивают, что основой профилактики ССЗ является многофакторный подход. И чтобы его реализовать, необходимо не только медикаментозное лечение, но и немедикаментозные методы коррекции всех факторов риска: отказ от курения, борьба с ожирением, повышение физической активности, правильное питание. Только так можно достичь основной задачи первичной профилактики — максимально возможного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

## Литература

1. Kaplan N, Schachter M. New frontiers in hypertension. Lippincott Williams and Wilking, 2002.
2. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2002;1:5–9.
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Сборник/Под ред. Р. Г. Оганова 3-е издание. — М.: Изд-во «Силлиция-Полиграф», 2010. стр 464–503.
4. Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. Science press 1994, London.
5. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure — an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context. *Lancet* 1990, 335; 827–838.
6. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* December 3, 2003; №21 (Vol 290):2805–16.
7. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981–97.
8. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
9. Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 210–207. MA
10. Beevers D.G. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? //Lancet.– 2005, 366; 1510–1512.
11. Hypertension :management of hypertension in adults in primary care. NICE./BHS .June 2006, www.nice.org.uk/CGO34.GL.
12. 2007 Guidelines for the management of Arterial hypertension; *Journal of Hypertension* 2007, 25: 1105–1187.
13. Fritps G. And Weiner L. Effects of bisoprolol, dosed once daily, on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in patients with essential hypertension//*J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1987, 32;77
14. Janka H.U. et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and hemoglobin A in non-insulin – dependent diabetics // *Cardiovasc. Pharmacol.*, 1986. 8 (Suppl.11); 110.
15. Wang B, Song WH, Liu GZ; Multi-center Cooperation Group of Bisoprolol. The effect long-term administration of a selective beta1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2005 Jul;44(7):503–5. Chinese
16. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Под редакцией А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. Руководство для врачей. Медицина. 2005
17. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertension* 2006; 24: 3–10. RV
18. Hansson L., Lindholm L., Ekblom T., et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension–II Study. *Lancet*, 1999; 354: 1751–6.
19. 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.
20. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration . The effects of different blood-pressure-lowering regimen on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35
21. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and  $\beta$ -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;365:359–65.
22. Zanchetti A, Rosei EA, Palu CD, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667–76.

23. Schiffrin EL, Pu Q, Park JB. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15(2 Pt 1): 105–110.
24. Berkels R, Egink G, Marsen TA, Bartels H, Roesen R, Klaus W. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms. *Hypertension* 2001; Feb;37(2): 240–5.
25. Uscher TF. (Endothelial dysfunction as a therapeutic target) The ENCORE trials European Heart J Supplements 2000; 2 (Supplement D): 20–25.
26. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Lacidipine restores endotheliumdependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Hypertension.* 1997; 30: 1606–12.
27. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl. F): F14–18.
28. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004;3,1:94–99.
29. Triggle DJ. Mechanisms of action of calcium channel antagonists. In: *Calcium antagonists in clinical medicine.* Ed. By M. Epstein, Philadelphia, 1998: 1–26.
30. Марцевич С.Ю. Замедляющие пульс антагонисты кальция — роль в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *PMЖ* 2003; 11(15):875–8.
31. Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Danhof M, et al. Rate of increase in the plasma concentration of Nifedipine as a major determinant of its hemodynamic effects in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 26–30.
32. The HINT research group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomized, double-blind placebo controlled comparison of recurrent ischemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986; 56: 400–13.
33. Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation* 1991; 84:2598–600.
34. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of Diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *New Engl J Med* 1983; 309: 385–92.
35. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2006, 8, №2. стр 1–35
36. CAPP Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999;353:611–6
37. Bonner G, Preis S, Schunck U et al. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (suppl 6): 46–56.
38. Busse R, Lamontagne D. Endothelium-derived bradykinin is responsible for the increase in calcium produced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in human endothelial cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1991; 344:126–9.
39. Anderson TJ, Overhiser RW, Haber H, Charbonneau F. A comparative study of four anti-hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *J. Am Coll Cardiol.* 1998;31 (2, suppl A):32–7A. Abstract.
40. Whitebread S, Mele M, Kamber B, de Gasparo M. Preliminary biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989; 163: 284–91.
41. Mancica G, Henry G, Mancaya C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary disease. The TREND (Trial on reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996;94:258–65.
42. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative Study of ACE-inhibition, Angiotensin II Antagonism and Calcium Channel Blockade on Flow-mediated Vasodilation in Patients with coronary Disease (BANFF Study). *J. Amer. Coll of Cardiology,* 2000;V.35(1):P60–66.
43. Heyden S, Schneider KA, Fodor JG. Smoking habits and antihypertensive treatment. *Nephron,* 1987, 47, Suppl 1: 99–103.
44. Bang LE, Buttenschon L., Kristensen KS et al. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Circulation* 1994, 90 (1): 248–53
45. Journath G, Nilsson PM, Petersson U et al. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment — a national study in Sweden. *Blood Press.* 2005; 14(3): 144–50.
46. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию. *Кардиоваск. терапия и профил.* №6, 2006: 23–26.
47. Zeher AM, Schachinger V., Minnenf. Long-term cigarette smoking impairs endothelium independent coronary arterial vasodilator function. *Circulation,* 1995: 92: 1094–1100.

48. Heitzer T., Via Hertzuala S., Luoma L. et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation*. 1996;93: 1346–1353.
49. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Lisinopril improves endothelial function in chronic cigarette smokers. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Jul; 101 (1): 53–8.
50. Kotamaki M, Manninen V, Laustiola KA. Enalapril versus atenolol in the treatment of hypertensive smokers. *Eur J Clin Pharmacol*, 1993, 44(1): 13–7
51. HOPE 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.
52. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362; 782–788.
53. PEACE Trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058–2068.
54. Nissen SE, Tuscus EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary artery disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2226.
55. *European Heart Journal* 2006 ; 27:1341–1381
56. Lonn EM, Yusuf S Dzavic V et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919–25.
57. HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259
58. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL et.al Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcome in hypertensive nephrosclerosis. *JAMA* 2001 : 285; 2719–28
59. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359: 1004 – 10.
60. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362: 772–6.
61. McMurray JJ, Osergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003; 362: 767–71.
62. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в России. *Качественная клиническая практика*, 2004; №1: 17–27
63. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. От имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ. Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертонии: оценка эффективности и безопасности Рациональной комбинированной Фармакотерапии (Эпиграф). Первые результаты Российского многоцентрового исследования // *Сердце*. 2005. Т. 2. № 4. С. 3–7.
64. Беленков О.Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии. Применение нефексированной комбинации Эналаприли и Индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2 // *Сердце*. 2005. Т. 4. № 5. С. 277–286.
65. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A, et al. Long-term effects of indapamide: final results of a two-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990;65:67–71.
66. Harrower ADB, McFarlane G, Donnelly T, et al. Effect of indapamide on blood pressure and glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes. *Hypertension* 1985,7(Suppl. II):161–63.
67. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drug safety* 2001;24:1155–65.
68. Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *Am J Med*.1988;84(Suppl. 1B):10–14.
69. Schini VB, Dewey J, Vanhoutte PM. Related effects of indapamide on endothelium — dependent relaxations in isolated canine femoral arteries. *Am J Cardiol* 1990;65:H6–10.
70. Gosse PH, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus Enalapril 20 mg: LIVE study. *J Hipertens* 2000;18:1465–75.

71. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490–1500.
72. Abbot RD, Wilson PW, Kannel WB et al. High density lipoprotein total cholesterol screening and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 207–211.
73. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
74. Faergeman O. Evolution of statin therapy an ongoing story. *Eur Heart Suppl* 2004; 6 (Suppl A): A3–A7.
75. Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Всероссийское научное общество кардиологов. Москва. 2004.
76. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
77. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average and lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
78. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты статинов. *PMЖ*, 2001;9(13–14); 578.
79. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation*. 1999 Jun 29; 99(25): 3227–33.
80. Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F. et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension*, 1999; 34:1281–1286.
81. Judd RL. Future Trends in the Pharmacologic Treatment of Hypertension. Auburn University, Graduate Program in Biomedical Sciences, Department of Anatomy, Physiology and Pharmacology, 2001
82. The Prospective Cardiovascular Munster Study: prevalence and prognostic significance of hypolipidemia in men with systemic hypertension. *Am.J.Cardiol.*,1987;59:9–17.
83. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New. Engl. J. Med.* 1995;333,20,1301–1307.
84. Микроциркуляция в кардиологии. Под редакцией В.И. Маколкина. Москва. Визарт. 2004.
85. Binggeli CMD Spieker L.V, Corti K, Noll G. Statins Enhance Postischemic Hyperemia in the Skin Circulation of Hypercholesterolemic Patients *J American College of Cardiology* 2003; 42: 71–7.
86. Шапиро И.А., Калинина А.М. Профилактическая медицинская помощь больным артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических учреждениях Хабаровского края: состояние и перспективы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. № 1. С. 16–22.
87. А. М. Калинина. Школа здоровья для больных как фактор повышения эффективности контроля артериальной гипертензии. Журнал «Трудный пациент» №8, 2006.
88. Р.Г. Оганов, Д. В. Небиеридзе, С. А. Шальнова, А. М. Калинина, А. С. Сафарян, А. Д. Деев. Интеграция современной антигипертензивной терапии и обучения пациентов в реальной практике с целью максимального снижения суммарного сердечно-сосудистого риска. Исследование НОКТЮРН-2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009, № 6, с. 50–53.
89. Р.Г. Оганов, Д. В. Небиеридзе, С. А. Шальнова, А. М. Калинина, А. С. Сафарян, А. Д. Деев. Результаты многоцентрового исследования НОКТЮРН-2 у пациентов с неконтролируемой на предшествующей терапии артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010, №1, с. 86–91.
90. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 4: 45–50.
91. European guidelines on CVD prevention. Forth joint European Societies Task force on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*; September 2007, Volume 14 Supplement
92. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al «Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT–LLA): a multicentre randomised controlled trial» *The Lancet*, 2003

93. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
94. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
95. Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Шумилина М.В. и др. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопротективные эффекты бета-блокаторов нового поколения. *РМЖ* 2001; 9(18): 754–757.
96. Cosentino F, Bonetti S, Rehoric R, Eto M et al. Nitric-oxide-mediated relaxations in salt-induced hypertension: effect of chronic beta 1-selective receptor blockade. *J. Hypertens.* 2002; 20(3): 421 – 428.
97. Breeders MA, Doevendans PA, Bekkers BC, et al. Nebivolol: a third-generation beta — blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2)-adrenergic receptor — mediated nitric oxide production. *Circulation* 2000; 102

ББК 51.1(2)2  
94.3

УДК 61



Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С., Скрипникова И. А. **Актуальные вопросы первичной медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.** Брошюра (практическое пособие). Серия «Утверждено на Ученом Совете». 48 с., РИО ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России.

Редактор Гуманова Н. Г.  
Технический редактор Комельков А. В.

**ISBN 978-5-905937-03-3**

© ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России, 2012

Сайт: [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

Общий отдел: тел. (495) 623-86-36

Адрес: Москва, 101990 Петроверигский пер., 10

Издано ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России при поддержке образовательного гранта «Наше знание — ваше здоровье» компанией **Новартис Фарма**.

Воспроизведение брошюры или ее части любым способом без письменного разрешения ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России запрещено. Этот запрет не распространяется на различные формы цитирования брошюры в печатной продукции или в сети Интернет.

**Государственный  
научно-исследовательский  
центр профилактической  
медицины**

Федеральное государственное бюджетное учреждение



доктор медицинских  
наук, профессор  
Д. В. Небиеридзе



кандидат медицинских  
наук А. С. Сафарян



доктор медицинских  
наук И. А. Скрипникова

Руководство предназначено для кардиологов и терапевтов всех уровней практического здравоохранения — первичного, стационарного, а также Центров Здоровья.

Цель данного руководства — обратить внимание врачей на своевременное выявление и ведение пациентов высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Своевременное выявление пациентов высокого риска и правильная стратегия их ведения может существенно снизить частоту осложнений.

В руководстве приведены результаты международных и отечественных исследований по оценке эффективности препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Авторы хотели бы обратить внимание врачей на плейотропные эффекты препаратов и подчеркнуть, что основой профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний является многофакторный подход. Чтобы его реализовать, необходимо не только медикаментозное лечение, но и немедикаментозные методы коррекции всех факторов риска: отказ от курения, борьба с ожирением, повышение физической активности, правильное питание. Только так можно достичь основной задачи первичной профилактики — максимально возможного снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.



**Москва 2012**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Государственный научно-исследовательский центр  
профилактической медицины» Минздравсоцразвития России

Общий отдел: тел. (495) 623-86-36

Адрес: Москва, 101990 Петроверигский пер., 10

**СЕРИЯ «Утверждено на Ученом Совете»**

**Актуальные вопросы  
первичной медикаментозной  
профилактики сердечно-сосуди-  
стых заболеваний**

[www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

101990 Петроверигский переулок, 10  
**Москва 2012**

