

Значение пульсового артериального давления в лечении больных артериальной гипертензией – возможности применения индапамида SR

И.И. Чукаева, М.В. Соловьева, Я.Г. Спирыкина

Кафедра поликлинической терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Увеличение продолжительности жизни – мировая тенденция. По мере старения населения увеличивается и частота таких заболеваний, как инсульт, инфаркт. В России, несмотря на увеличение продолжительности жизни, по-прежнему наблюдается тенденция к росту смертности от инсульта [1]. При этом одним из основных факторов риска развития инсульта, а также других сердечно-сосудистых (СС), почечных осложнений и смертности является артериальная гипертензия (АГ), что доказано многочисленными исследованиями [2]. Распространенность АГ в настоящее время составляет 30–45% общей популяции, причем с возрастом она резко возрастает, достигая 60% у пожилых людей [3].

Пациенты пожилого возраста с АГ – это особая группа больных. Среди них наиболее часто встречается изолированная систолическая АГ (ИСАГ) [4]. При этом известно, что уровень систолического артериального давления (САД) в данной группе пациентов является более сильным предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), чем диастолическое АД (ДАД) [5]. Возрастные изменения сосудистого русла характеризуются повышением общего периферического сопротивления сосудов за счет уменьшения эластических волокон, повышения жесткости сосудистой стенки и увеличения количества коллагена. Другими словами, с возрастом значительно уменьшается способность крупных артерий сглаживать, демпфировать гемодинамический удар [6]. Феномен жесткости крупных артерий и отражение пульсовой волны являются самыми важными патофизиологическими детерминантами ИСАГ и возрастания пульсового артериального давления (ПАД) при старении [7]. Именно поэтому ПАД играет дополнительную прогностическую роль у лиц пожилого и старческого возраста [8]. Высокое ПАД является отражением жесткости крупных артерий и маркером биологического возраста артерий. При этом аортальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных СС событий у больных АГ [9, 10]. В ряде исследований было количественно оценено значение скорости пульсовой волны в дополнение к традиционным факторам риска, включая SCORE и Фремингем-

ский балл риска [11–14]. Кроме того, по результатам измерения жесткости артерий значительная часть больных из группы среднего риска могут быть реклассифицированы в группы более высокого или более низкого СС риска [11, 14, 15].

ПАД является важным клиническим параметром, обладающим независимым прогностическим значением для пациентов с АГ. В последних рекомендациях по лечению АГ определен минимальный безопасный уровень ПАД – 60 мм рт. ст. При этом ПАД > 60 мм рт. ст. у больных АГ пожилого и старческого возраста расценивается как поражение органов-мишеней при АГ, что определяет у таких пациентов наличие высокого риска ССО.

Прогностически неблагоприятное влияние повышения ПАД подтверждено многочисленными исследованиями. Так, по данным Фремингемского исследования, ПАД является столь же значимым предиктором СС риска для лиц среднего и пожилого возраста, как и САД, и ДАД [16]. При увеличении ПАД на каждые 19 мм рт. ст. 20-летний риск развития ишемической болезни сердца возрастает на 24% в возрастной группе старше 60 лет и на 12% – в возрастной группе 50–59 лет [17]. По данным исследования PROCAM (PROspective Cardiovascular Munster Study), у пациентов с АГ при увеличении ПАД возрастал риск коронарных событий [18]. В исследовании PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) было доказано, что при повышении ПАД > 65 мм рт. ст. увеличивается риск неблагоприятных СС событий, в том числе и фатальных [19].

Высокое ПАД ассоциировалось с 30% увеличением риска инсульта или транзиторной ишемической атаки, согласно исследованию HERS (женщины в постменопаузе) [20]. В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у пациентов с ИСАГ пожилого возраста риск развития инсульта был связан с исходно повышенным уровнем ПАД независимо от уровня среднего АД [21].

Имеются многочисленные данные о связи повышенного ПАД и хронической почечной недостаточности: высокое ПАД обуславливает более быстрое прогрессирование почечных заболеваний [22–25].

В исследовании Hypertension Detection and Follow-up Program было установлено, что ПАД является сильным и независимым предиктором смерти от общих причин [26].

Рис. 1. Применение индапамида SR у больных старше 80 лет. Результаты исследования HYPVET.

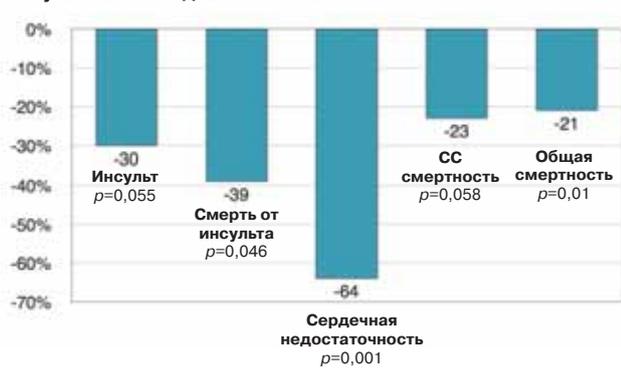


Рис. 2. Изменение периферического ПАД. Исследование X-CELLENT.



Основной целью антигипертензивной терапии вне зависимости от возраста является снижение СС заболеваемости и смертности. Современные рекомендации четко обозначают целевое АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. (140/85 – при наличии сахарного диабета). Однако у лиц пожилого и старческого возраста целевое АД определяется в зависимости от возраста, клинического статуса и индивидуальной переносимости САД < 140 мм рт. ст. Так, у пожилых пациентов моложе 80 лет возможно достижение целевого уровня САД < 140 мм рт. ст., при достижении 80 лет целесообразно продолжать антигипертензивную терапию, если она хорошо переносится. У больных же старше 80 лет с исходным САД 160 мм рт. ст. рекомендуется его снижение до уровня 140–150 мм рт. ст. при условии удовлетворительного клинического состояния [3]. Лечение АГ всегда должно начинаться с мероприятий по изменению образа жизни, которые при неэффективности (у больных низкого и среднего риска) дополняются медикаментозной терапией. У пациентов высокого и очень высокого риска развития ССО медикаментозная терапия начинается одновременно с изменением образа жизни. Основой немедикаментозной терапии у больных ИСАГ является ограничение потребления поваренной соли до 5 г/сут, так как для этих пациентов характерной является высокая солечувствительность [27]. Безусловно, ограничение соли должно сочетаться с другими мероприятиями: снижением повышенной массы тела, дозированных физическими нагрузками, отказом от курения, ограничением животных жиров в пище. Стоит, однако, учитывать, что изменение образа жизни в пожилом и старческом возрасте лимитировано. Кроме того, подавляющее большинство больных АГ пожилого возраста относятся к группе высокого и очень высокого риска развития ССО, поэтому медикаментозная терапия, как правило, начинается одновременно с мероприятиями по изменению образа жизни. Учитывая этиологические и патогенетические особенности формирования повышенного ПАД, при лечении таких пациентов следует выбирать методы и препараты, влияющие на жесткость сосудов и способные улучшать эластические свойства артерий.

Препараты, предпочтительные к применению у пациентов с ИСАГ, выделялись на основании ряда крупных рандомизированных исследований. Согласно современным рекомендациям по лечению АГ препаратами выбора для пациентов с ИСАГ являются тиазидные диуретики и антагонисты кальция (АК) [3]. Выбор конкретной группы и конкретного препарата для пациента достаточно индивидуален и основывается на наличии сопутствующей патологии, противопоказаний, личных предпочтениях врача и пациента. Однако, формируя личные предпочтения, врач всегда основывается на принципах доказательной медицины.

В метаанализе 18 рандомизированных клинических исследований с участием 141 807 пациентов было показано, что диуретики являются предпочтительными препаратами 1-й линии по сравнению с АК для оптимального снижения риска СС событий, так как АК увеличивают все СС события на 5% ($p=0,03$) по сравнению с диуретиками, а сердечную недостаточность – на 37% по сравнению с диуретиками [28].

HYVET, первое и основополагающее исследование, поставившее точку в вопросе необходимости лечения АГ у пациентов старше 80 лет, закрепило лидирующие позиции за тиазидоподобным диуретиком индапамид SR. Исследование с участием 3845 пациентов показало, что терапия индапамидом SR не только снижает риск фатального инсульта на 39%, но и на 21% снижает риск общей смертности, на 23% снижает риск СС смертности, на 64% – сердечной недостаточности с летальным и нелетальным исходом, на 34% снижает риск возникновения СС заболеваний [29] (рис. 1).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании **X-CELLENT**, включавшем 1758 больных, сопоставлялось влияние препаратов двух групп, рекомендованных к применению у пожилых пациентов с ИСАГ – диуретика индапамид SR, блокатора кальциевых каналов амлодипина, а также антагониста ангиотензиновых рецепторов кандесартана на АД в течение 12 нед терапии. Все изучаемые препараты показали достоверное снижение АД по сравнению с плацебо. Однако только в подгруппе индапамида SR отмечено достоверно меньшее снижение ДАД, что закономерно приводило к большему снижению как периферического (рис. 2), так и центрального ПАД (рис. 3).

В рамках исследования отдельно проанализировано изменение АД на фоне терапии изучаемыми препаратами у пациентов с ИСАГ (388 больных). Пациенты, получавшие индапамид SR, показали более выраженное снижение САД при практически неизменном ДАД [30]. При этом изучение влияния индапамида SR на САД и ПАД, измеренное методом апplanationной тонометрии, показало, что индапамид SR снижает жесткость сонных артерий и аорты [31].

Таким образом, результаты крупнейшего исследования X-CELLENT позволяют назвать индапамид SR препаратом выбора для лечения пациентов с ИСАГ и высоким ПАД.

В рамках метаанализа 80 рандомизированных контролируемых исследований с участием 10 818 пациентов изучалось влияние на АД 19 разных препаратов, среди которых также были и диуретики, и сартаны, и блокаторы кальциевых каналов [32]. Наибольшее снижение САД продемонстрировал индапамид SR 1,5 мг/сут.

Возможное объяснение лучшего влияния индапамида SR на САД и ПАД кроется в прямом влиянии препарата на растяжимость артериальной стенки [33, 34]. Не исключено, что этот эффект связан с изменением баланса натрия, так как ряд экспериментальных исследований показал прямую связь между потреблением натрия и эластичностью аорты независимо от уровня АД [35]. При этом изучение влияния других диуретиков на эластические свойства артерий показало отсутствие данного эффекта у гидрохлоротиазида в отличие от индапамида SR [36]. Другое рандомизированное двойное слепое исследование также показало преимущество индапамида SR над гидрохлоротиазидом по влиянию на снижение САД [37].

Влияние препарата индапамид SR на ПАД в зависимости от его исходного уровня изучалось в метаанализе 24 российских ($n=4952$) и 4 зарубежных ($n=4634$) исследований [38]. Анализ показал, что прием индапамида SR в течение 8–24 нед существенно снижал ПАД у больных при его исходном уровне выше 60 мм рт. ст., при этом практически не влиял на уровень ПАД при его исходном уровне ниже 50 мм рт. ст.

Применение индапамида в составе комбинированной терапии также снижает жесткость артериальной стенки. Так, исследование **REASON** показало, что при-



менение комбинации индапамида (0,625 мг/сут) и периндоприла (2 мг/сут) в течение 12 мес оказывало достоверно лучшее влияние на САД и жесткость крупных сосудов, чем монотерапия атенололом (50 мг/сут) или монотерапия периндоприлом [39]. Российское исследование **АРГУС-2**, включавшее 1438 пациентов в возрасте от 19 до 87 лет, 84% из которых имели высокий или очень высокий риск развития ССО, показало, что комбинированная терапия, содержащая индапамид SR, позволяет не только достигать целевого уровня АД в 84,5%, но и достоверно снижает ПАД [40].

Помимо положительного влияния на ПАД, индапамид SR оказывает мощное органопротективное действие, изученное и доказанное в многочисленных крупных международных исследованиях [41]. Кроме того, говоря о качестве жизни пациентов с АГ, и в первую очередь пожилых пациентов, стоит упомянуть о когнитивных функциях. Субисследование HUYET-COG, проведенное в рамках HUYET, показало, что лечение индапамидом SR достоверно предотвращает развитие деменции в 14% случаев или уменьшает ее проявления [42]. Снижение смертности от всех причин, включая инсульты и инфаркты, кардиопротективное, нефропротективное действие индапамида SR, метаболическая нейтральность, положительное влияние на когнитивные функции, хорошая переносимость и удобная кратность приема (1 раз в сутки) убеждают врачей и пациентов использовать его в качестве препарата выбора для лечения АГ, особенно ИСАГ, связанной с повышенным ПАД вследствие увеличения жесткости артерий, потери ими своих эластических свойств.

Литература

1. Redon J, Olsen MH, Cooper RS et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011; 32: 1424–31.
2. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363–9.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2013; 31 (7): 1281–357.
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
5. Franklin SS et al. Predictors of diastolic hypertension: The Framingham heart study. *JACC* 2004; 43: A444–9.
6. Глезер М.Г. Пульсовое АД: почему это важно? М.: Медиком, 2013; с. 1.
7. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864–9.
8. Benetos A, Safar M, Rudnicchi A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–5.
9. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–41.
10. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318–27.
11. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10–5.
12. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–63.
13. Sebestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31: 883–91.
14. Sebestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012; 30: 1928–36.

15. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121: 505–11.
16. Franklin S, Khan S, Wong ND et al. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart-disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354–60.
17. Franklin SS et al. Predictors of diastolic hypertension: The Framingham heart study. *JACC* 2004; 43: A444–449.
18. Assmann G, Cullen P, Evers T et al. Importance of arterial pulse pressure as a predictor of coronary heart disease risk in PROCAM. *Eur Heart J* 2005; 26 (20): 2120–6.
19. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32 (6): 983–8.
20. Fernandez-Escribano Hernandez M, Suarez Fernandez C, Saez Vaquero T et al. Relationship between pulse pressure and clinical cardiovascular damage in elderly subjects of EPICARDIAN study. *Rev Clin Esp* 2007; 207 (6): 284–90.
21. Domanski MJ, Davis BR, Pfeiffer MA et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34: 375–80.
22. Fesler P, Safar ME, du Cailar G et al. Pulse pressure is an independent determinant of renal function decline during treatment of essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25 (9): 1915–20.
23. Arulkumaran N, Diwakar R, Tabir Z et al. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. *J Nephrol* 2010; 23 (2): 189–93.
24. Briet M et al. Longitudinal study: Central pulse pressure is an independent determinant of end stage renal disease. *JASN* 2011.
25. Perry M, Miller P, Fornoff J et al. Early predictor of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25 (Pt. 1): 587–94.
26. Abernethy J, Borhani NO, Hawkins CM et al. Systolic blood pressure as an independent predictor of mortality in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Am J Prev Med* 1986; 2: 123–32.
27. Biborac A, Tezcan H, Ozener C et al. Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 864–72.
28. Chen N, Zhou M, Yang M et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. Source: *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD003654.
29. Nigel S, Beckett MB, Ch B et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
30. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens* 2006; 19 (1): 113–21.
31. London G, Schmieder R, Calvo C. Applanation tonometry: arterial mechanical properties of indapamide SR vs candesartan and amlodipine: the X-CELLENT tonometry study. *J Hypertens* 2004; 22 (Suppl. 2): S116.
32. Baguet JP, Legallicier B, Auquier P, Robitail S. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure. *Clin Drug Invest* 2007; 27 (11): 734–52.
33. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118–23.
34. Biborac A, Tezcan H, Ozener C et al. Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 864–72.
35. Et-Taouil K, Schiavi P, Levi BI, Plante GE. Sodium intake, large artery stiffness, and proteoglycans in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 2001; 38: 1172–6.
36. Benetos A et al. Arterial stiffness, hydrochlorothiazide and converting enzyme inhibition in essential hypertension. *J Human Hypertens* 1996; 10: 77–82.
37. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO et al. A comparison of indapamide SR 1,5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens* 2001; 19 (2): 343–50.
38. Сайгилов П.Т., Глезер М.Г. Мета-аналитический подход в изучении антигипертензивной эффективности индапамида с контролируемым высвобождением в терапии больных с артериальной гипертензией (по данным открытых исследований). *Артериальная гипертензия*. 2010; 1: 52–61.
39. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 92–9.
40. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. и др. Результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2: возможности улучшения контроля артериальной гипертонии путем рационального использования диуретиков. *Лечебное дело*. 2007; 3.
41. Чукаева И.И., Спирыкина Я.Г. Индапамид-ретард – препарат выбора у пожилых пациентов с артериальной гипертонией. *Рос. кардиол. журн.* 2013; 5 (103): 56–60.
42. Peters R, Beckett N, Forette F et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008; 7: 683–9.

Преимущества фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла в клинической практике при лечении пациентов с артериальной гипертонией

А.А.Авакян

ГБУЗ Городская клиническая больница №59 Департамента здравоохранения города Москвы

Артериальная гипертония (АГ), несомненно, является одним из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По данным Всемирной организации здравоохранения, 45% смертельных случаев от ишемической болезни сердца и 51% – от инсульта обусловлены высоким систолическим артериальным давлением (САД). На сегодняшний день целевые значения АД для общей популяции определены как 130–140/80–90 мм рт. ст. вне зависимости от степени риска.

В рекомендациях по АГ от 2013 г., разработанных Европейским обществом по изучению гипертонии (ESH)

и Европейским обществом кардиологов (ESC), в связи с появлением новых данных по нескольким аспектам диагностики и лечения АГ особое внимание уделено усилению прогностического значения домашнего мониторинга АД и его роли в диагностике и лечении гипертонии, в дополнение к суточному амбулаторному мониторингу АД (СМАД), пересмотрена схема предпочтительных комбинаций из двух препаратов, разработаны новые алгоритмы терапии для достижения целевого АД.

Настоящие рекомендации вновь подтверждают, что диуретики (включая тиазидные, хлорталидон и инда-