

ЛЕЧАТ ЛИ ВРАЧИ СВОЮ АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ? ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Р.М. Линчак, Н.А. Гостева, Л.Г. Жирова, С.А. Бойцов
Национальный Медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова

УДК 614.23: 616.12-008.331-085

В отличие от стран Западной Европы, характерной особенностью лечения АГ в России остается крайне низкий процент больных, у которых достигается целевой уровень АД – 8%. Собственное предварительное анкетирование у 30 врачей показало, что принимают гипотензивные препараты только 33,3% обследуемых, а целевой уровень АД достигается лишь в 4,2% случаев.

Активная комбинированная терапия Нормодипином и Диротонем у врачей позволяет достичь целевых значений АД в 87%. При этом наблюдается уменьшение скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации – маркеров развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ. Лечение исследуемой комбинацией антигипертензивных препаратов (совместно с гипогликемическими и гиполипидемическими средствами) сопровождается улучшением липидного и углеводного статуса и не влияет на показатели азотывыделительной функции почек и электролитный состав крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жесткость аорты, гипотензивная терапия.

DO PHYSICIANS TREAT THEIR ARTERIAL HYPERTENSION? POSSIBILITIES OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

R.M. Linchak, N.A. Gosteva, L.G. Zhirona, S.A. Boitsov

As distinguished from West Europe a typical specific feature of AH treatment in Russia is still the extremely low percent of the patients who reach the target AP level – 8%. Their own preliminary questioning of 30 physicians has shown that only 33,3% of the surveyed take antihypertensive medicines while the target AP level is achieved only in 1,2% of cases.

Active combined therapy with Normodipine and Dirotone among physicians allows to achieve the target AP values in 87%. Besides, there has been observed reduction of the speed of the pulse wave propagation and augmentation index that are markers of occurrence of unfavourable cardio-vascular complications among AH patients. Treatment with the studied combination of antihypertensive medicines (together with hypoglycemic and hypolipidemic agents) is accompanied by improved lipid and carbohydrate status and does not affect the indicators of the kidneys' nitrogen excretory function and the electrolytic blood composition.

Keywords: Arterial hypertension, aorta rigidity, antihypertensive therapy.

Тот факт, что по распространенности артериальной гипертензии (АГ) наша страна занимает лидирующие позиции в мире, стал уже почти привычным. К началу XXI века АГ регистрировалась у 57600000 жителей РФ (около 40% населения), при этом доля лиц, которые эффективно контролировали свой уровень артериального давления (АД) составила 8% [1]. Правда, следует отметить, что даже в самых развитых странах мира, таких как США, Франция и Канада, процент эффективно леченных больных с АГ не превышал 22–29%. В то же время, как показало одно из крупнейших исследований HOT, активная позиция врача и адекватная терапия позволяют добиться целевых значений АД в 90% случаев.

Одним из значимых шагов, предпринятых врачами в последние годы для достижения более эффективного контроля АД в популяции, стало активное использование уже на первых этапах лечения АГ комбинированной гипотензивной терапии, имеющей ряд существенных преимуществ перед монотерапией (рекомендации ЕОАГ-2003). Во-первых, применение двух препаратов позволяет потенцировать их эффективность, которая в конечном итоге оказывается большей, чем сумма эффективности каждого в отдельности. Во-вторых, комбинация препаратов позволяет добиться более выраженного обратного ремоделирования сердечно-сосудистой системы, в частности гипертрофии миокарда и микроальбуминурии. В-третьих, увеличение гипотензивной эффективности позволяет использовать препараты в значительно

меньших дозировках, что ведет к уменьшению побочных эффектов.

Зная об эпидемиологических и клинических особенностях АГ в различных географических регионах, на различных производствах и предприятиях, часто ли врачи задаются вопросом о распространенности и, самое главное, эффективности профилактики и лечения этого заболевания во врачебной среде? Широко распространенное мнение «лечить родственников и врачей – самое неблагоприятное дело» позволяет склониться скорее к отрицательному ответу на данный вопрос. Многие врачебные специальности (реаниматологи, хирурги) в силу своей специфики уже являются фактором риска развития АГ, особенно стресс-индуцированной АГ. Наше предварительное анкетирование у 30 врачей показало, что принимают гипотензивные препараты только 33,3% обследуемых, а целевой уровень АД достигается лишь в 4,2% случаев. Поэтому нам представилось интересным проанализировать возможность комбинированной гипотензивной терапии именно у практикующих врачей поликлиники, страдающих АГ.

Результаты исследований последних лет позволили выделить новые терапевтические «мишени» для снижения сердечно-сосудистого риска у больных с АГ. Помимо снижения собственно уровня АД признана необходимость коррекции таких факторов как гипертрофия миокарда, микроальбуминурия, ретинопатия и др. Все более пристальное внимание уделяется параметрам,

характеризующим жесткость и эластичность сосудов. Было показано, что скорость распространения пульсовой волны (PWV35) и индекс аугментации (Alx80) высоко коррелируют со степенью гипертрофии миокарда и микроальбуминурии, а также рассматриваются как предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них [2–3].

Цель исследования: изучить гипотензивную эффективность и переносимость комбинации препаратов «Нормодипин» и «Диротон», ее влияние на эластические свойства артериальных сосудов и состояние метаболического статуса больных АГ в течение 6 недель.

Материал и методы

Группу обследуемых составили 30 врачей с АГ 1-2 степени в возрасте 44–67 лет (средний возраст $55,11 \pm 0,93$). Из них 9 – мужчины, 21 – женщины. Исходно первая степень АГ определялась у 37% пациентов, 2-я – у 63%. В группу обследуемых не включались пациенты с клинически значимой ИБС, тяжелой сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, а также симптоматическими вариантами АГ.

Исследовалось офисное систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление дважды с интервалом в 3–5 минут в положении сидя после пятиминутного отдыха больного исходно и каждые 2 недели наблюдения – всего 4 измерения. Разница САД и ДАД определялась как и пульсовое АД (ПД).

В ходе проведения артериографии с помощью аппарата «Tensio Clinic» определяли эластические свойства аорты и крупных артериальных сосудов путем регистрации скорости распространения пульсовой волны (PWV35) по ним. Рассчитывался также индекс аугментации, ассоциированный с частотой пульса 80 – Alx80.

Биохимическое исследование крови с определением концентраций глюкозы, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, креатинина и калия производилось на аппарате «Spectrum» (США).

Дизайн исследования

Исходно всем больным назначался Нормодипин 5 мг в сочетании с Диротоном 10 мг (рис. 1). У лиц, ранее принимавших другие препараты, в течение 7–10 дней проводился постепенный перевод на прием исследуемых медикаментов. В случае если через 2 недели целевой уровень АД не был достигнут, дозу препаратов увеличивали вдвое: Нормодипин 10 мг плюс Диротон 20 мг в сутки.

Результаты исследования

Динамика случайного АД на протяжении всего периода наблюдения свидетельствовала о высокой гипотензивной эффективности исследуемых препаратов (таб. 1). Уже через 2 недели отмечалось достоверное снижение как систолического (с $152,46 \pm 2,76$ до $142,76 \pm 1,71$ мм рт.ст., $p < 0,01$), так и диастолического АД (с $84,03 \pm 1,52$ до $78,62 \pm 0,81$ мм рт.ст., $p < 0,01$). К концу периода наблюдения удалось достичь еще более низких значений АД – $135,92 \pm 1,82$ мм рт.ст. для САД и $75,43 \pm 0,95$ мм рт.ст. для ДАД – что с высокой степенью достоверности меньше исходных значений ($p < 0,001$, рис. 2). К 6-й неделе терапии достигли статистической значимости различия и пульсового АД (снижение с $58,63 \pm 2,54$ до $51,17 \pm 1,44$ мм рт.ст., $p < 0,05$).

Табл. 1. Динамика офисного АД у больных с АГ на фоне комбинированной терапии Нормодипином и Диротоном

	Исходно	Через 2 недели	Через 4 недели	Через 6 недель	p
1	2	3	4	5	6
САД, мм рт.ст.	$152,46 \pm 2,76$	$142,76 \pm 1,71$	$139,19 \pm 2,67$	$135,92 \pm 1,82$	2–3**, 2–4***, 2–5***
ДАД, мм рт.ст.	$84,03 \pm 1,52$	$78,62 \pm 0,81$	$78,00 \pm 1,02$	$75,43 \pm 0,95$	2–3**, 2–4**, 2–5***
ПД, мм рт.ст.	$58,63 \pm 2,54$	$54,33 \pm 1,37$	$53,87 \pm 2,43$	$51,17 \pm 1,44$	2–5*

$p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$



Рис. 1. Дизайн исследования

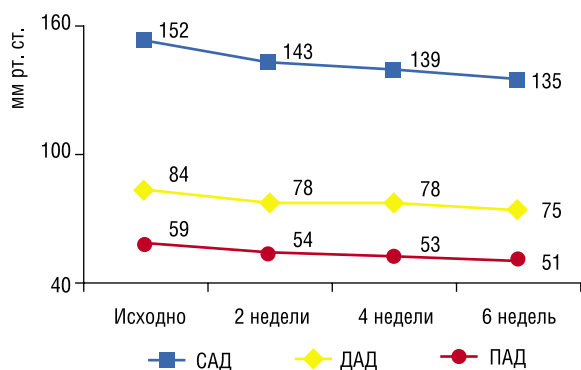


Рис. 2. Динамика случайного АД на фоне терапии Нормодипином и Диротонном

Уже через 2 недели комбинированная терапия Нормодипином и Диротонном привела к достижению целевых значений АД (при одновременной оценке САД и ДАД) у 73% пациентов (таб. 2). Через 4 недели нормализация АД зарегистрирована у 83% обследуемых пациентов, а к концу исследования – 87%.

При изучении эластических свойств аорты и крупных артерий (таб. 3) на фоне лечения было отмечено достоверное уменьшение скорости распространения пульсовой волны уже к 4 неделе наблюдения (с $8,94 \pm 0,24$ м/с до $8,09 \pm 0,16$ м/с, $p < 0,001$). К концу исследования средние величины этого показателя были также значительно меньшими, чем исходно ($8,49 \pm 0,18$ м/с, $p < 0,05$). Кроме того, регистрировались достоверные изменения и индекса аугментации. В процессе наблюдения отмечалось его постепенное снижение с $-15,01 \pm 5,13$ до $-33,17 \pm 3,80$ ($p < 0,001$).

В таблице 4 представлена динамика показателей метаболического статуса на фоне проводимого лечения. К концу наблюдения отмечалось достоверное снижение концентрации глюкозы в крови (с $5,52 \pm 0,13$ до $5,14 \pm 0,08$ ммоль/л, $p < 0,01$), холестерина (с $5,97 \pm 0,23$ до $5,28 \pm 0,14$ ммоль/л, $p < 0,001$), коэффициента атерогенности (с $3,15 \pm 0,25$ до $2,67 \pm 0,20$, $p < 0,01$) и увеличение – ЛПВП (с $1,42 \pm 0,06$ до $1,76 \pm 0,08$, $p < 0,001$).

Обсуждение результатов

Нормализация уровня АД является краеугольным камнем в процессе снижения общего сердечно-сосудистого риска у больных АГ. Многочисленными крупными рандомизированными исследованиями последних лет (SHER, HOT, ALLHAT, STOP, LIFE) убедительно показано, что в подавляющем большинстве случаев (от 45 до 93%) для достижения целевого АД требуется применение двух и более препаратов. В нашем исследовании комбинация Нормодипина и Диротона в течение 6 недель позволила нормализовать АД у 87% пациентов с АГ, что подчеркивает очень высокую гипотензивную эффективность данной комбинации. Особо следует акцентировать внимание на контингенте обследованных нами пациентов – врачей,

Табл. 2. Достижение целевого уровня АД

	Через 2 недели	Через 4 недели	Через 6 недель
По САД, %	73	83	87
По ДАД, %	90	97	100
Одновременно по САД и ДАД, %	73	83	87

Табл. 3. Показатели жесткости аорты и крупных артерий у больных с АГ на фоне комбинированной терапии Нормодипином и Диротонном

	Исходно	Через 2 недели	Через 4 недели	Через 6 недель	p
1	2	3	4	5	6
PWV35, м/с	$8,94 \pm 0,24$	$8,90 \pm 0,28$	$8,09 \pm 0,16$	$8,49 \pm 0,18$	2–4**, 2–5*
AIx80	$-15,01 \pm 5,13$	$-24,07 \pm 5,27$	$-23,29 \pm 5,33$	$-33,17 \pm 3,80$	2–3*, 2–4*, 2–5**

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$

Табл. 4. Показатели метаболического статуса у больных с АГ исходно и на фоне комбинированной терапии Нормодипином и Диротонном

Показатели	Исходно	Через 6 недель	p
Глюкоза, ммоль/л	$5,52 \pm 0,13$	$5,14 \pm 0,08$	$< 0,01$
Холестерин, ммоль/л	$5,97 \pm 0,23$	$5,28 \pm 0,14$	$< 0,001$
Триглицериды, ммоль/л	$1,57 \pm 0,17$	$1,51 \pm 0,10$	Нз
ЛПНП, ммоль/л	$3,80 \pm 0,24$	$3,47 \pm 0,13$	Нз
ЛПВП, ммоль/л	$1,42 \pm 0,06$	$1,76 \pm 0,08$	$< 0,001$
Коэффициент атерогенности	$3,15 \pm 0,25$	$2,67 \pm 0,20$	$< 0,01$
Креатинин, мкмоль/л	$84,27 \pm 3,61$	$76,82 \pm 3,14$	Нз
Калий, ммоль/л	$4,54 \pm 0,10$	$4,69 \pm 0,15$	Нз

которые а priori менее комплаентны гипотензивной терапии, чем среднестатистическая популяция людей. Как уже было сказано выше, доля эффективно леченных больных АГ в нашей стране не превышает 8%, а в когорте врачей (по нашим наблюдениям) этот показатель еще ниже – 4,2%. В то же время, как показало исследование HOT, активная позиция врача и хорошая приверженность пациента к лечению позволяют достичь целевого уровня АД в 90% случаев. Позиция врача должна быть максимально активной не только в отношении его пациентов, но и в отношении себя. Моральное право добиваться от больного выполнения рекомендаций немедикаментозного и медикаментозного лечения АГ может иметь место лишь в том случае, если сам врач является образцом для подражания.

В течение периода наблюдения отмечено плавное снижение как систолического, так и диастолического АД, причем уже через 2 недели это снижение было статистически значимым. Чрезвычайно важным представляется факт достоверного уменьшения пульсового АД – одного

из наиболее важных независимых предикторов сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ старше 50 лет [4]. В последнее десятилетие произошла смена представлений о прогностической ценности САД, ДАД и ПД. До недавнего времени в большинстве исследований наиболее значимым критерием гипотензивной эффективности считался уровень диастолического АД. После пересмотра результатов некоторых крупнейших трайлов (Framingham Heart Study и Multiple Risk Factor Interventional Trial) была показана более высокая прогностическая значимость САД, а не ДАД, и в последующих испытаниях в качестве основного критерия эффективности стал рассматриваться уровень именно систолического АД. В последнее время, в основном благодаря результатам исследований RIUMA и MRC, была продемонстрирована прерогатива ПД как предиктора риска развития ИБС и сердечной недостаточности.

Как известно, между возрастом и уровнем САД существует положительная линейная взаимосвязь, в то время как уровень ДАД повышается лишь до 5-го десятилетия, а затем постепенно снижается. Важным представляется тот факт, что у лиц старше 55–60 лет снижение ДАД может негативно повлиять на сердечно-сосудистый риск. При одинаковом уровне САД те пациенты, у которых значения ДАД ниже (а ПД, соответственно, выше), имеют худший прогноз по ИБС и смертности.

Способность ингибиторов АПФ, как и антагонистов кальция, эффективно контролировать АД, оказывать кардио- и нефропротективное действие у больных с АГ была продемонстрирована многочисленными исследованиями. Особого внимания заслуживают результаты недавно завершившегося исследования ASCOT [5], где сравнивались две тактики терапии: 1) основанная на комбинации бета-блокатора (атенолол) с тиазидовым диуретиком (бендрофлуметиазид) и 2) основанная на комбинации антагониста кальция (амлодипин) с ингибитором АПФ (периндоприл). Обе комбинации одинаково эффективно снижали уровень как систолического, так и диастолического АД, измеренного на плече. В то же время комбинация амлодипин+периндоприл позволила уменьшить риск развития сердечно-сосудистой (на 24%) и общей (на 11%) смертности, всех коронарных осложнений – на 13% и инсультов – на 23%. Эти выраженные различия были объяснены различной динамикой центрального АД, полученного расчетным способом с помощью аппланационной тонометрии. Результаты субисследования ASCOT-CAFE [6], в рамках которого и проводилась оценка уровня центрального АД, свидетельствовали о том, что к концу наблюдения значения систолического АД (125,5 мм рт. ст.) и пульсового АД (46,4 мм рт. ст.) в аорте у лиц 1-й группы были достоверно выше, чем аналогичные показатели пациентов, получавших амлодипин и периндоприл (121,2 мм рт. ст. и 43,3 мм рт. ст., соответственно, $p < 0,001$). Весьма вероятно, что полученные в некоторых исследованиях (REASON, HOPE, LIFE) преимущества одних препаратов над другими по способности влиять на

сердечно-сосудистый риск и названных впоследствии «не зависимыми от давления» были обусловлены различиями именно центрального АД, поскольку АД на периферии снижалось приблизительно одинаково.

В последние годы наблюдается оживление интереса к исследованию роли крупных сосудов в патогенезе АГ. Если ранее аорта и ее крупные ветви рассматривались только как пассивные участники переноса крови, то к настоящему времени отчетливо показано значение изменений жесткости и эластичности этих сосудов в формировании АГ, их эндокринные и паракринные функции, а также способность смягчать пульсовую волну. Скорость распространения пульсовой волны высоко коррелирует со степенью гипертрофии миокарда и микроальбуминурии, а также рассматривается как предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них [2]. Во Фрамингемском исследовании отчетливо показана взаимосвязь между величиной PWV35 и частотой развития инфарктов миокарда и инсультов. Особенно значимой эта взаимосвязь становилась при значениях PWV35 более 13 м/с. Поэтому снижение этого показателя в процессе терапии должно быть отдельным компонентом снижения общего сердечно-сосудистого риска. В нашем исследовании комбинированная терапия Нормодипином и Диротона приводила к достоверному уменьшению скорости распространения пульсовой волны уже к 4 неделе, и этот эффект сохранялся к концу периода наблюдения.

Однако помимо снижения PWV35 не менее важным критерием оценки эффективности терапии, а также снижения сердечно-сосудистого риска, является индекс аугментации (соотношение величины отраженной и первичной пульсовой волны). Известно, что лица, имеющие одинаковую скорость распространения пульсовой волны и меньший индекс аугментации, имеют лучший прогноз, чем те, у которых индекс аугментации выше. Различные препараты по-разному влияют на $Alx80$. Доказанной эффективностью в этом отношении обладают ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и антагонисты кальция. В исследовании REASON показано, что комбинация периндоприла и индапамида обладает значительным преимуществом по влиянию на отраженную волну и $Alx80$ в сопоставлении с атенололом. Результаты нашего исследования свидетельствуют о достоверном уменьшении индекса аугментации (а значит и уменьшении амплитуды и времени прихода отраженной волны) на фоне приема Нормодипина и Диротона у пациентов с АГ.

Помимо собственно антигипертензивного эффекта важным компонентом гипотензивной терапии является ее метаболическая нейтральность. В уже упоминавшемся исследовании ASCOT комбинация Амлодипин и Периндоприл приводила к значительному улучшению показателей углеводного (снижение риска развития новых случаев диабета на 30%) и липидного обменов (достоверное снижение уровня триглицеридов и увеличение – липопротеидов высокой плотности) по сравнению с

бета-блокатором и диуретиком. В нашей работе на фоне лечения комбинацией Нормодипин/Диротон отмечено достоверное уменьшение концентрации глюкозы, общего холестерина и коэффициента атерогенности. Правда, следует признать, что в течение всего периода наблюдения больные с сахарным диабетом помимо диетических рекомендаций получали гипогликемические препараты, а лица с гиперхолестеринемией – статины. Так что полученные данные являются результатом комплексного (включая диету, гипогликемические препараты и статины) лечения больных и не могут быть приписаны только испытываемым препаратам.

Выводы

1. Комбинированная гипотензивная терапия Нормодипином и Диротоном у врачей – категории пациентов с низкой комплаентностью к лечению – приводит к достоверному снижению АД уже через 2 недели приема препаратов. К 6-й неделе терапии уровень систолического, диастолического и пульсового АД снижается еще в большей степени, а доля лиц, достигших целевых значений АД, составляет 87%;

2. На фоне терапии Нормодипином и Диротоном наблюдается достоверное уменьшение скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации – маркеров развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ;

3. Лечение исследуемой комбинацией антигипертензивных препаратов (совместно с гипогликемическими и гиполипидемическими средствами) сопровождается улучшением липидного и углеводного статуса и не влияет на показатели азотвыделительной функции почек и электролитный состав крови.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В., Гаврилова Н.Е., Оганов Р.Г. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2000; 2: 3–8.
2. Wilmer W. Nichols Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. Am J Hypertension. 2005; 18 (1): 3–10.
3. Kohara K., Tabara Y., Oshiumi A. et al. Radial augmentation index: a useful and easily obtainable parameter for vascular aging. Am J Hypertension. 2005; 18 (1): 11–4.
4. London G.M. Role of arterial wall properties in the pathogenesis of systolic hypertension. Am J Hypertension. 2005; 18 (2): 9–22.
5. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al; the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:895–906.
6. Williams B. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central arterial pressure influences clinical outcomes – principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study in ASCOT. Program and abstracts of the American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13–16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials I.