

СНИЖЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: ВСЕ ЛИ ПРЕПАРАТЫ ОДИНАКОВЫ?

С.В. Недогода

Кафедра терапии и семейной медицины ФУВ

Волгоградского государственного медицинского университета

Снижение систолического артериального давления: все ли препараты одинаковы?

С.В. Недогода

Кафедра терапии и семейной медицины ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета

В статье приводятся данные крупных проспективных исследований, свидетельствующие о более значимой роли повышения систолического АД в прогнозе артериальной гипертонии. Делается вывод о том, что диуретики на сегодняшний день являются наиболее перспективными препаратами для снижения систолического АД. Среди диуретиков индапамид SR (Арифон ретард) выделяется своей эффективностью и безопасностью.

Ключевые слова: артериальная гипертония, систолическое АД, изолированная систолическая гипертония, индапамид

РФК 2005; 2: 54-60

Systolic blood pressure reduction: do all the drugs have the same efficiency?

S.V. Nedogoda

Department of therapy and family medicine, Postgraduate education faculty, Volgograd State Medical University

The article provides the large prospective researches data which testify the more important role of systolic blood pressure increase in arterial hypertension forecast. Here comes the conclusion that the most perspective drugs for systolic blood pressure reduction today are diuretics. Indapamid SR (Arifon retard) stands out for its efficiency and safety among diuretics.

Key words: arterial hypertension, systolic blood pressure, isolated systolic hypertension, indapamide.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 54-60

Значимость повышения систолического АД (САД) как фактора риска развития осложнений артериальной гипертонии (АГ) ни у кого не вызывает сомнений. В многочисленных проспективных исследованиях показано более существенное повышение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), мозгового инсульта, почечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности при повышении САД в сравнении с диастолическим АД (ДАД). Так, данные Фремингемского исследования убедительно свидетельствуют о том, что во всех возрастных группах риск развития любых сердечно-сосудистых осложнений АГ (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, атеросклероз периферических артерий) сильнее коррелировал с уровнем САД, чем с уровнем ДАД [1]. В другом крупном исследовании (MRFIT - Multiple Risk Factor Intervention Trial) с участием более чем 300 000 мужчин выявлена значительная и независимая от других факторов связь САД с риском смерти от ИБС [2,3]. При этом группу пациентов с наибольшим риском составляют лица с изолированной систолической АГ (ИСАГ). Установлено также, что САД является более значимым фактором риска развития фатальных и нефатальных инсультов, чем ДАД [4]. По данным MRFIT, именно уровень САД является наиболее сильным предиктором смертности от инсульта и развития хро-

нической почечной недостаточности (рис. 1-3).

Таким образом, повышение САД и развитие ИСАГ являются доказанными и одними из наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, по данным мета-анализа более 60 проспективных исследований [5], повышение САД на одно среднее квадратичное отклонение (15.8 мм рт.ст.) приводит к увеличению относительного риска сердечно-сосудистых осложнений до 1.6, в то время как повышение ДАД на одно среднее квадратичное отклонение (10.5 мм рт.ст.) приводит к увеличению относительного риска сердечно-сосудистых осложнений до 1.2.

Результаты мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований гипотензивных препаратов (в том числе таких как Veterans Administration, 1967, 1974; European Working Party on High blood pressure in the Elderly trial (EWPHE); Cooper-Wagener, Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP); Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP); Systolic Hypertension - Europe (SYST-EUR)) свидетельствуют о том, что снижение САД в среднем на 12-13 мм рт.ст. сопровождается уменьшением риска развития ИБС на 21%, инсульта - на 37%, смертности от этих причин соответственно на 27 и 36% и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 25%.

В настоящее время согласно рекомендациям ВОЗ, JNC-VII и ВНОК (2004) целевой уровень САД составляет менее 140 мм рт. ст., а препаратами первого выбора для лечения пациентов с ИСАГ являются тиазидные и тиазидоподобные диуретики и антагонисты кальция [6, 7, 8].

Лечение ИСАГ не простая задача. Так, в исследовании NHANES III было показано, что целевой уровень ДАД менее 90 мм рт. ст. достигается примерно у 73% больных, в то время как целевой уровень САД менее 140 мм рт. ст. был достигнут лишь у 34% больных АГ [9]. В этом же исследовании было продемонстрировано, что более 80% больных пожилого

возраста (старше 60 лет) с недостаточным контролем АД имели ИСАГ. В этой связи актуальность выбора наиболее эффективного препарата для снижения САД становится очевидной.

Анализ результатов (табл. 1) нескольких проспективных исследований не дает однозначного ответа на вопрос о том, какой гипотензивный препарат наиболее эффективно снижает САД. Кроме этого, необходимо учитывать, что многие больные получали комбинированную терапию.

В рандомизированных контролируемых исследованиях SHEP [14], Syst-Eur [15] и SHELL [13] у больных ИСАГ изучалось влияние антигипертензивной тера-

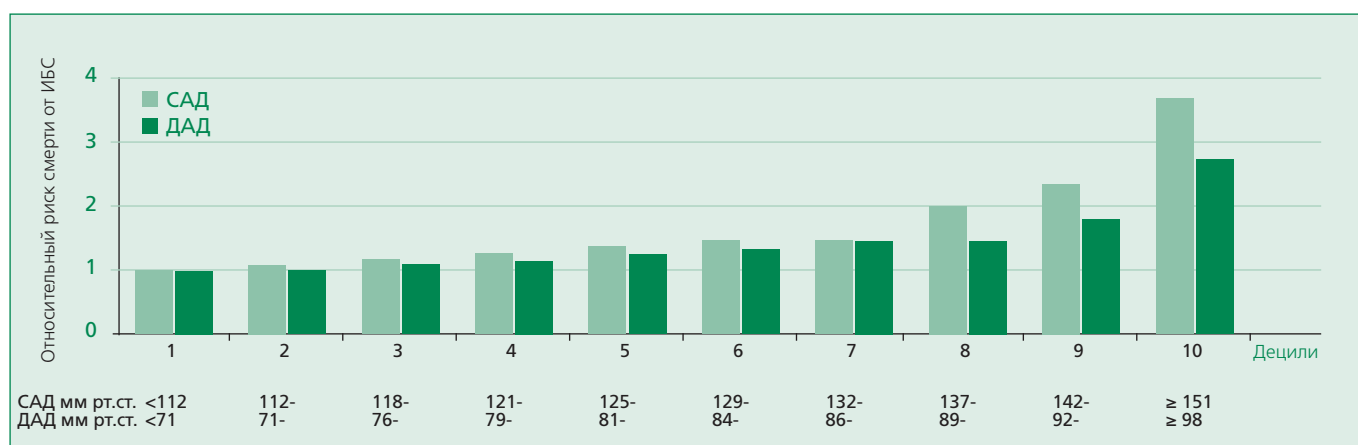


Рис. 1. Риск смерти от ИБС в зависимости от САД и ДАД по данным исследования MRFIT [4]

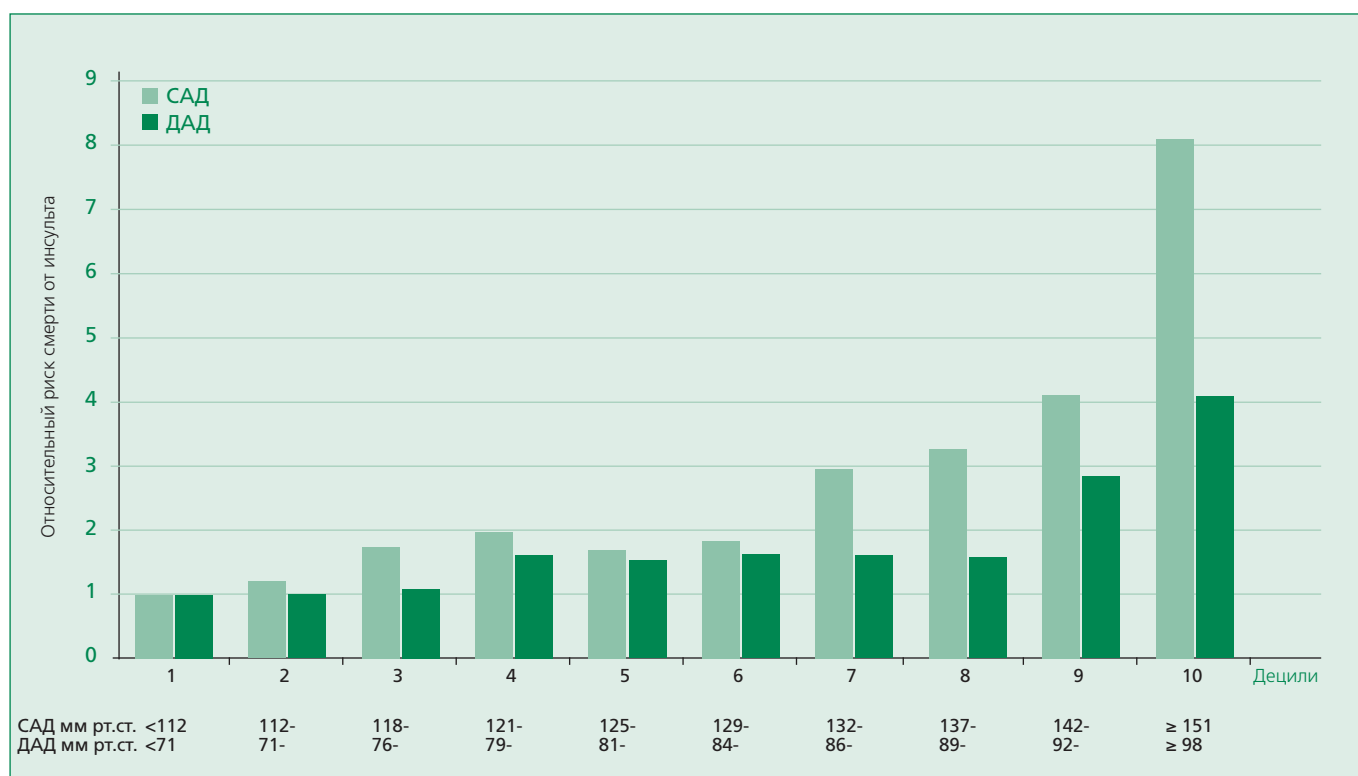


Рис. 2. Риск смерти от инсульта в зависимости от САД и ДАД по данным исследования MRFIT [4]

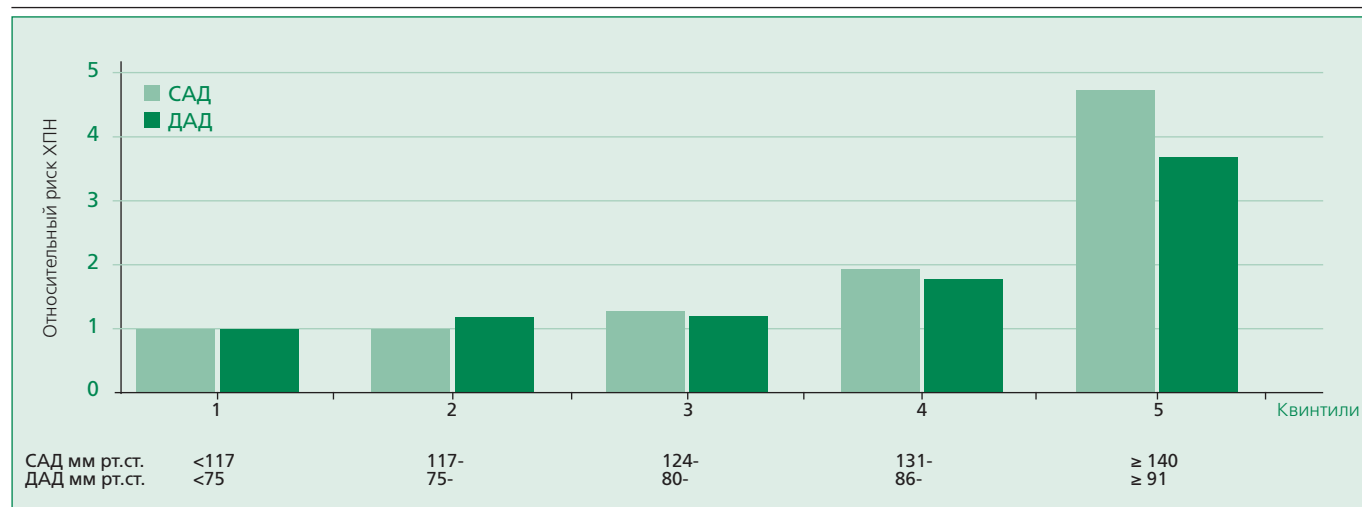


Рис. 3. Риск развития ХПН в зависимости от САД и ДАД по данным исследования MRFIT [4]

пии на твердые конечные точки и уровень АД у больных ИСАГ. Интересно отметить, что в исследовании SHELL при прямом сравнении тиазидного диуретика хлорталидона и блокатора кальциевых каналов лацидипина не было значимых различий в отношении частоты сердечно-сосудистых событий, общей смертности и степени снижения САД [13].

В этой связи большой интерес представляет оценка эффективности новой оригинальной лекарственной формы тиазидоподобного диуретика индапами-

да пролонгированного действия – индапамида SR (выпускается компанией Servier и известна в России под названием Арифон ретард). В двойном слепом, рандомизированном исследовании, включавшем 524 пожилых пациента (128 с ИСАГ), J. Emeriau и соавт. (2001) изучала влияние индапамида SR (Арифона ретард) (1,5 мг), амлодипина (5 мг) и гидрохлоротиазида (25 мг) на уровень систолического и диастолического АД [16]. Продолжительность терапии составила 12 недель. Степень снижения систоли-

Таблица 1. Влияние различных препаратов на САД по данным ряда проспективных исследований

Исследование	Основной препарат	Число больных	Длительность лечения	Среднее исходное САД, мм рт.ст	Снижение САД, %
CARE (Clinical Altace Real-world Efficacy) [10]	Рамиприл	11 100	8 недель	167	12.8
FOPS (Fosinopril in Old Patients Study) [11]	Фозиноприл	757	12 недель	182	17.0
LIFE-ISH (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension – Isolated Systolic Hypertension)[12]	Лозартан Атенолол	1326	4.7 года	174	16.1 16.1
SHELL (Lacidipine trial Systolic Hypertension in the Elderly Long-term Lacidipine trial) [13]	Лацидипин Хлорталидон	1882	32 месяца	178,1 178,2	21,5 20,7
SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [14]	Хлорталидон	4736	4.5 года	170	15.9
SYST-EUR (Systolic Hypertension – Europe) [15]	Нитрендипин	4695	2 года	174	13.2

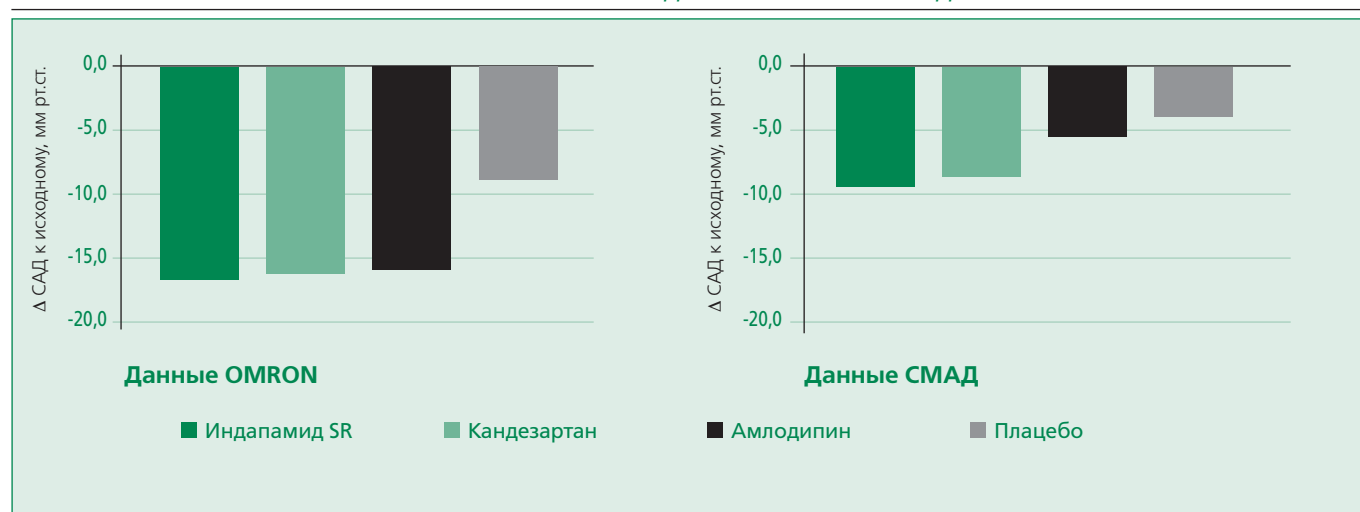


Рис 4. Влияние индапамида SR, кандезартана, амлодипина и плацебо на клиническое и амбулаторное АД у больных ИСАГ.

ческого АД была сходной при анализе всей группы в целом, но в подгруппе больных ИСАГ индапамид SR (Арифон ретард) продемонстрировал преимущества перед амлодипином и гидрохлоротиазидом. Частота достижения целевых уровней АД была выше в группе индапамида SR (Арифона ретард) [16]. В открытой фазе исследования, продолжавшейся 12 мес., терапия индапамидом SR (Арифоном ретард) привела к достижению целевых цифр АД во всей группе в 80,1% случаев и у больных ИСАГ в 84,3% [17].

Исследование X-CELLENT, представленное на XIV ежегодной конференции Европейского общества гипертензии, продемонстрировало преимущества индапамида SR (Арифона ретард) перед антагонистом кальция амлодипином и блокатором ангиотензиновых рецепторов кандезартаном у больных ИСАГ [18,19]. Исследование было рандомизированным, двойным слепым плацебо контролируемым. Основной целью была оценка влияния терапии на уровень АД (по данным профессионального прибора для из-

мерения врачом Omron 705CP). Кроме того, изучалась эффективность терапии в подгруппе с ИСАГ [19] и влияние препаратов и плацебо на систолическое и пульсовое АД методом аппланационной тонометрии [20].

Всего в исследование было включено 1758 больных АГ. Длительность лечения составила 12 недель. После 4-недельного приема плацебо, пациенты были рандомизированы в 4 группы: индапамид SR (Арифон ретард) 1,5 мг, амлодипин 5 мг, кандезартан 8 мг или плацебо. Подгруппу ИСАГ составили 388 больных, у 106 было дополнительно проведено амбулаторное суточное мониторирование АД. Аппланационная тонометрия была проведена в подгруппе из 162 больных.

В ходе исследования выбыло в группе индапамида SR (Арифона ретард) – 14 (из-за побочных эффектов – 8, неэффективности – 1), кандезартана – 16 (из-за побочных эффектов – 7, неэффективности – 4), амлодипина – 22 (из-за побочных эф-

Таблица 2. Влияние Индапамида SR, кандезартана, амлодипина и плацебо на АД

Показатель	Индапамид SR n=440	Кандезартан n=435	Амлодипин n=444	Плацебо n=439
САД исходно, мм рт.ст.	164,4±8,4	164,2±8,4	164,6±8,4	164,6±8,5
Δ САД, мм рт.ст.	-16,7	-15,9	-16,2	-7,3
ДАД исходно, мм рт.ст.	96,5±8,4	96,7±7,9	97,1±8,5	96,3±8,7
Δ ДАД, мм рт.ст.	-7,4	-8,3	-6,9	-3,5
Пульсовое АД исходно, мм рт.ст.	67,9±12,1	67,5±11,5	67,5±12,3	68,3±12,1
Δ Пульсовое АД, мм рт.ст.	-9,3	-7,6	-7,3	-3,8

Таблица 3. Результаты X-CELLENT Tonometry Study.

Среднее изменение АД, мм рт.ст.	Индапамид SR n=38	Кандезартан n=35	Амлодипин n=34	Плацебо n=44
Каротидные артерии				
САД	-15,72	-11,80	-14,05	-0,09
Пульсовое АД	-9,44	-6,42	-8,33	-0,22
Аорта				
САД	-14,50	-10,74	-13,21	-2,35
Пульсовое АД	-7,75	-4,11	-7,33	-2,40

Таблица 4. Влияние индапамида SR, кандезартана и амлодипина на биохимические показатели, по данным исследования X-CELLENT

Показатель	Индапамид SR n=440	Кандезартан n=435	Амлодипин n=444	Плацебо n=439
Число пациентов				
Калий исходно, ммоль/л	4,29±0,37	4,32±0,36	4,31±0,36	4,31±0,36
Δ калия после лечения, ммоль/л	-0,21±0,45	0,05±0,40	-0,04±0,39	-0,04±0,39
Клиренс креатинина исходно, мкмоль/л	88,6±12,9	90,2±13,4	88,9±12,8	88,6±13,9
Δ клиренса креатинина после лечения, мкмоль/л	-1,4±7,3	-0,2±7,0	0,7±7,5	-0,2±7,9
Мочевая кислота исходно, мкмоль/л	317,3±83,1	318,4±78,9	318,1±83,1	313,9±82,4
Δ Мочевой кислоты после лечения, мкмоль/л	33,7±58,4	4,7±54,1	-9,2±58,8	-1,5±55,3

Таблица 5. Побочные эффекты в исследовании X-CELLENT.

Показатель	Индапамид SR n=440	Кандезартан n=435	Амлодипин n=444	Плацебо n=439
Головная боль	7(1,6)	7(1,6)	8(1,8)	20(4,5)
Боль в спине	6(1,4)	9(2,1)	6(1,4)	7(1,6)
Периферические отеки	0(0,0)	1(0,2)	19(4,3)	2(0,5)
Головокружение	5(1,1)	3(0,7)	1(0,2)	1(0,2)
Слабость	2(0,5)	3(0,7)	1(0,2)	1(0,2)
Приливы	0(0,0)	0(0,0)	6(1,4)	0(0,0)

фектов – 13, неэффективности – 3), плацебо – 36 (из-за побочных эффектов – 10, неэффективности 14) пациентов.

Сравнение антигипертензивной активности в общей группе показало практически одинаковую способность индапамида SR (Арифона ретард), кандезартана и амлодипина снижать систолическое АД. Однако прием кандезартана и амлодипина, по сравнению с индапамидом SR (Арифоном ретард), сопровождался более выраженным и статистически

значимым снижением диастолического АД, что закономерно привело к меньшему снижению пульсового АД в этих группах (табл. 2).

Таким образом, по результатам основной части исследования X-CELLENT [18] можно сделать вывод о более выраженном снижении систолического АД при лечении индапамидом SR (Арифоном ретард), что приводит к существенно большему снижению пульсового АД, особенно по сравнению с амлодипином.

В рамках исследования X-CELLENT изучена эффективность индапамида SR (Арифона ретард), препаратов сравнения и плацебо у 388 больных ИСАГ (индапамид SR (Арифон ретард) – 96, кандезартан – 94, амлодипин – 100, плацебо – 98 пациента). У 106 пациентов этой группы было проведено суточное мониторирование АД (СМАД) до и после активной медикаментозной терапии (индапамид SR (Арифон ретард) – 31, кандезартан – 20, амлодипин – 33, плацебо – 22 пациента). При измерении АД Omron 705CP наиболее выраженное снижение систолического АД имеет место при терапии индапамидом SR (Арифон ретард) при пограничной статистической достоверности различий между ним и кандезартаном и амлодипином (рис. 4). По данным СМАД еще более выраженными и статистически достоверными становятся различия между индапамидом SR (Арифон ретард) и амлодипином.

Представляют интерес результаты X-CELLENT Tonometry Study, в котором изучалось влияние терапии индапамидом SR (Арифон ретард), препаратами сравнения и плацебо на систолическое и пульсовое АД, измеренное на каротидных артериях и аорте методом аппланационной тонометрии [20].

Данное исследование было проведено у 162 пациентов. Индапамид SR (Арифон ретард) в большей степени повлиял на показатели систолического и пульсового АД на сонных артериях и аорте, особенно по сравнению с кандезартаном (табл. 3).

Таким образом, исследование X-CELLENT продемонстрировало высокую эффективность индапамида SR (Арифона ретард) в снижении систолического АД как у больных систоло-диастолической АГ, так у больных ИСАГ. При этом по переносимости он не уступает кандезартану и амлодипину (табл. 4, 5). Следовательно, при ИСАГ у больных пожилого возраста и у лиц с высоким пульсовым АД препаратом первого выбора может рассматриваться именно индапамид SR (Арифон ретард).

В заключение отметим, что данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что диуретики на сегодняшний день являются одними из наиболее перспективных классов антигипертензивных препаратов для снижения систолического АД при АГ. Среди этой группы препаратов индапамид SR (Арифон ретард) выделяется своей высокой эффективностью и безопасностью.

ЛИТЕРАТУРА

- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001; 103(9):1245-9.
- Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD, et al. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1988;77(3):504-14.
- Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 2002;287(20):2677-83.
- He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. *Am Heart J*. 1999;138(3 Pt 2):211-9.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
- Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21(11):1983-92.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профилакт 2004; приложение: 1-20.
- Whyte JL, Lapuerta P, L'Italien GJ, Franklin SS. The challenge of controlling systolic blood pressure: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001;3(4): 211-6.
- Kaplan NM. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. *Clin Ther*. 1996; 18(4):658-70.
- Vetter W. Treatment of senile hypertension: the Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *Am J Hypertens*. 1997;10(10 Pt 2):255S-261S.
- Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA*. 2002;288(12):1491-8.
- Malacco E, Mancia G, Rappelli A, et al. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press*. 2003;12(3):160-7.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265(24):3255-64.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
- Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, 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.
- Leonetti G, Emeriau JP, Knauf H, et al. Evaluation of long-term efficacy and acceptability of indapamide SR in elderly hypertensive patients. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(1):37-46.
- London G, Calvo C, Schmieder R. Antihypertensive efficacy of indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients: the X-CELLENT main study. *J Hypertens*. 2004;22(suppl 2):S384.
- London G, Calvo C, Schmieder R, Asmar R. Indapamide SR antihypertensive efficacy vs candesartan and amlodipine in isolated systolic hypertensive patients: the X-CELLENT ISH subset. *J Hypertens*. 2004;22(suppl 2):S113-S114.
- London G, Calvo C, Schmieder R. Applanation tonometry: systolic blood pressure and pulse pressure (PP) under treatment with indapamide SR versus candesartan and amlodipine: the X-CELLENT tonometry study. *J Hypertens*. 2004;22(suppl 2):S275.