

# Место $\beta$ -блокаторов и диуретиков в Российских рекомендациях по артериальной гипертензии 2008 года

## The place of $\beta$ -blocker and diuretic in the Russian guidelines of arterial hypertension 2008

И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова

ФГУ РКНПК Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Москва

В октябре 2008 г. на Российском национальном конгрессе кардиологов были приняты новые рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [1]. Эти рекомендации являются итогом работы большого числа научных работников, врачей, организаторов здравоохранения. В основу этого документа легли рекомендации по лечению АГ Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов 2007 (ЕОК/ЕОГ), а также результаты крупных российских исследований по проблеме АГ. Этот документ призван служить ориентиром в потоке информации по проблеме АГ [2].

Первое представление проекта рекомендаций по АГ широкой общественности состоялось 5 марта 2008 г. в

Москве на IV Всероссийской научно-практической конференции "Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии". Так же как и в предшествующих версиях рекомендаций, величина артериального давления (АД) рассматривается как один из элементов системы стратификации общего (суммарного) сердечно-сосудистого риска (ССР). Особое внимание обращается на тот факт, что при оценке общего ССР учитывается большое количество переменных, но величина АД является определяющей в силу своей высокой прогностической значимости. При этом она наиболее регулируемая переменная в системе стратификации. Как показывает опыт, эффективность действий врача при лечении каждого конкретного пациента и достижение успеха по контролю АД среди населения страны в целом в значительной степени зависят от согласованности действий терапевтов и кардио-

Таблица 1. Критерии стратификации риска

ФР	ПОМ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Величина пульсового АД (у пожилых)</li> <li>• Возраст (мужчины &gt;55 лет; женщины &gt;65 лет)</li> <li>• Курение</li> <li>• ДЛП: ОХС &gt;5,0 ммоль/л (190 мг/дл) или ХС ЛПНП &gt;3,0 ммоль/л (115 мг/дл) или ХС ЛПВП &lt;1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и &lt;1,2 ммоль/л (46 мг/дл) для женщин или ТГ &gt;1,7 ммоль/л (150 мг/дл)</li> <li>• Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл)</li> <li>• Нарушение толерантности к глюкозе</li> <li>• Семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин &lt;55 лет, у женщин &lt;65 лет)</li> <li>• Абдоминальное ожирение – АО (ОТ &gt;102 см для мужчин и &gt;88 см для женщин) при отсутствии МС*</li> </ul>	<p><b>ГЛЖ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭКГ: признак Соколова–Лайона &gt;38 мм; Корнельское произведение &gt;2440 мм × мс;</li> <li>• эхокардиография: ИММЛЖ <math>\geq 125</math> г/м<sup>2</sup> для мужчин и <math>\geq 110</math> г/м<sup>2</sup> для женщин</li> </ul> <p><b>Сосуды:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ультразвуковые признаки утолщения стенки артерии (ТИМ &gt;0,9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов;</li> <li>• скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии &gt;12 м/с;</li> <li>• лодыжечно-плечевой индекс &lt;0,9</li> </ul> <p><b>Почки:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• небольшое повышение сывороточного креатинина: 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл) для мужчин или 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл) для женщин;</li> <li>• низкая СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (MDRD-формула) или низкий клиренс креатинина &lt;60 мл/мин (формула Кокрофта–Гаулта);</li> <li>• МАУ 30–300 мг/сут;</li> <li>• отношение альбумин/креатинин в моче <math>\geq 22</math> мг/г (2,5 мг/ммоль) для мужчин и <math>\geq 31</math> мг/г (3,5 мг/ммоль) для женщин</li> </ul> <p><b>Ассоциированные клинические состояния</b></p> <p><b>Цереброваскулярная болезнь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ишемический МИ;</li> <li>• геморрагический МИ;</li> <li>• транзиторная ишемическая атака</li> </ul> <p><b>Заболевания сердца:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ИМ;</li> <li>• стенокардия;</li> <li>• коронарная реваскуляризация;</li> <li>• ХСН</li> </ul> <p><b>Заболевания почек:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• диабетическая нефропатия;</li> <li>• почечная недостаточность: сывороточный креатинин &gt;133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и &gt;124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин</li> </ul> <p><b>Заболевания периферических артерий:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• расслаивающая аневризма аорты;</li> <li>• симптомное поражение периферических артерий</li> </ul> <p><b>Гипертоническая ретинопатия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• кровоизлияния или экссудаты;</li> <li>• отек соска зрительного нерва</li> </ul>
<p><b>СД</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Глюкоза плазмы натощак <math>\geq 7,0</math> ммоль/л (126 мг/дл) при повторных измерениях</li> <li>• Глюкоза плазмы после еды или через 2 ч после приема 75 г глюкозы &gt;11,0 ммоль/л (198 мг/дл)</li> </ul>	
<p><b>МС</b></p> <p><b>Основной критерий</b> – АО (ОТ &gt;94 см для мужчин и &gt;80 см для женщин)</p> <p><b>Дополнительные критерии:</b></p> <p>АД <math>\geq 140/90</math> мм рт. ст., ХС ЛПНП &gt;3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП &lt;1,0 ммоль/л для мужчин или &lt;1,2 ммоль/л для женщин, ТГ &gt;1,7 ммоль/л, гипергликемия натощак <math>\geq 6,1</math> ммоль/л, НТГ – глюкоза плазмы через 2 ч после приема 75г глюкозы <math>\geq 7,8</math> и &lt;11,1 ммоль/л</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сочетание основного и 2 из дополнительных критериев указывает на наличие МС</li> </ul>	

Примечание. \*При диагностике МС используются критерии, указанные в данной таблице в подразделе "МС". ДЛП – дислипидемия, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, ОТ – окружность талии.

Схема. Выбор стартовой терапии для достижения целевого уровня АД.



Таблица 2. Стратификация риска у больных АГ

ФР, ПОМ и СЗ	АД, мм рт. ст.			
	высокое нормальное 130–139/85–89	АГ I степени 140–159/90–99	АГ II степени 160–179/100–109	АГ III степени ≥180/110
Нет ФР	Незначимый	Низкий ДР	Средний ДР	Высокий ДР
1–2 ФР	Низкий ДР	Средний ДР	Средний ДР	Очень высокий ДР
≥3 ФР, ПОМ, МС или СД	Высокий ДР	Высокий ДР	Высокий ДР	Очень высокий ДР
АКС	Очень высокий ДР	Очень высокий ДР	Очень высокий ДР	Очень высокий ДР

Примечание. Точность определения общего ССР напрямую зависит от того, насколько полно проведено клинично-инструментальное и биохимическое обследование больного. Без данных ультразвукового исследования сердца и сосудов для диагностики ГЛЖ и утолщения стенки (или наличия бляшки) сонных артерий до 50% больных АГ могут быть ошибочно отнесены к категории низкого или среднего риска вместо высокого или очень высокого. ДР – дополнительный риск.

логов, что обеспечивается единым диагностическим и лечебным подходом. Именно эта задача рассматривалась как основная при подготовке рекомендаций. Безусловно, личный опыт врача имеет очень большое значение при принятии решения в отношении конкретного больного, однако оно не должно противоречить накопленному международному и российскому опыту, отраженному в настоящих рекомендациях.

По сравнению с предыдущими рекомендациями факторы риска (ФР), которые должны учитываться при оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных АГ, не делятся на основные и дополнительные (табл. 1). В список ФР включены новые позиции: величина пульсового АД (разница между систолическим АД – САД и диастолическим АД – ДАД) у пожилых; гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе; ужесточились требования к диагностике дислипидемии. Отдельно указывается, что величина САД и ДАД также должна приниматься во внимание, так как оценка риска ССО проводится не только при установленном диагнозе АГ, но и у пациентов с высоким нормальным АД для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения больного (последние крупномасштабные исследования показали улучшение прогноза в результате снижения АД при высоком риске развития ССО у этой категории больных). Из ФР исключены С-реактивный белок, гиперфибриногене-

мия и низкая физическая активность, как редко учитываемые на практике при оценке величины риска (см. табл. 1). В разделе "Поражение органов-мишеней" (ПОМ) для диагностики поражения сосудов предложено использовать такие критерии, как величина скорости пульсовой волны на участке между сонной и бедренной артериями >12 м/с, и снижение лодыжечно-плечевого индекса <0,9, а при оценке поражения почек уменьшение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (MDRD формула) или снижение клиренса креатинина <60 мл/мин (формула Кокрофта–Гаулта). Определить состояние органов-мишеней рекомендовано не только до начала лечения (чтобы стратифицировать риск исходно), но с интервалом в 1 год в процессе лечения для оценки его эффективности (регресс гипертрофии миокарда левого желудочка или уменьшение микроальбуминурии – МАУ – как показателей органопротекции). В отдельную категорию факторов, влияющих на прогноз, наряду с сахарным диабетом выделен метаболический синдром – МС (табл. 2). Согласно новым рекомендациям выделяется группа пациентов с высоким и очень высоким риском ССО, так как для них предусмотрена своя тактика ведения и более низкие целевые уровни АД (табл. 3).

Решение о начале медикаментозной терапии, так же как и ранее, основано на стратификации риска. Только после его оценки вырабатывается индивидуальная такти-

ка ведения пациента. Важнейшими ее аспектами являются решения о целесообразности и выборе медикаментозной терапии. Именно степень ССР служит основным показателем для назначения антигипертензивных препаратов – АГП (см. схему). Основная цель лечения больных АГ не изменилась и состоит в максимальном снижении риска развития ССО и смерти от них за счет снижения АД как такового. Целевой уровень АД у всех больных менее 140/90 мм рт. ст., а у пациентов с сахарным диабетом, с высоким и очень высоким риском, так же как с ассоциированными состояниями, – менее 130/80. Ранее пациентам с высоким и очень высоким риском не рекомендовался более низкий целевой уровень АД. В новой версии рекомендаций также предлагается этапная схема снижения АД, число этапов в которой индивидуально и зависит как от исходного уровня АД, так и от переносимости антигипертензивной терапии (см. рисунок). По-прежнему большое внимание уделяется мероприятиям по изменению образа жизни в виде снижения массы тела, изменения диеты с увеличением количества фруктов и овощей и снижением общего количества жиров и насыщенных жиров, ограничения потребления натрия с пищей, увеличения физической активности, а также ограничения потребления алкоголя и отказа от курения.

При проведении медикаментозной терапии количество назначаемых препаратов зависит от исходного уровня АД и сопутствующих заболеваний. В начале лечения АГ по усмотрению лечащего врача используются две равноправные стратегии – монотерапии и низкодозовой комбинированной терапии (см. рисунок). Классы АГП разделены на основные и дополнительные. Пять основных классов АГП должны использоваться при лечении АГ: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина типа 1 (БРА), антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики. Они подходят для лечения больных АГ в виде моно- и ком-

бинированной терапии. Выбор этих классов АГП определяется тем, что они обладают выраженным антигипертензивным действием, и их применение приводит к достоверному снижению риска развития ССО и смерти от них по данным крупных рандомизированных исследований. В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться  $\alpha$ -адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов. Они не относятся к основным классам АГП и не применяются в виде монотерапии, так как нет результатов крупных исследований, которые могли бы служить основанием для использования препаратов центрального действия в качестве средств первого ряда при лечении АГ.

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются наличие у больного ФР, ПОМ, ассоциированные клинические состояния, поражение почек, МС, СД, сопутствующие заболевания (табл. 4); предыдущие индивидуальные реакции больного на различные АГП; вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые принимает пациент; социально-экономические факторы. При выборе антигипертензивного препарата необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации. Подчеркивается, что для длительной антигипертензивной терапии подходят только АГП пролонгированного действия, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме, поэтому назначать эналаприл, к сожалению, часто используемый в России, не рекомендуется из-за необходимости принимать его 2 раза в сутки. Стоимость препарата не должна быть основным решающим фактором.

В новых Российских рекомендациях упоминаются международные названия препаратов, доказавших свою эффективность и безопасность в крупных рандомизированных исследованиях. При этом нужно помнить, что нет оснований для замены одного препарата другим внутри одного класса АГП на основе концепции "класс–эффект" – предположения о том, что эффекты, доказанные для одного препарата, будут наблюдаться и при применении другого препарата этого же класса. Этот подход никогда не имел научного, клинического или любого другого обоснования, его использование в клинической практике опасно и несовместимо с принципами доказательной медицины. Поэтому нельзя распространять результаты исследования конкретных препаратов на другие препараты, относящихся к этому же классу. Приемлемым компромиссом является использование другого постулата, основанного на результатах плацебо-контролируемых исследований; применение любого современного антигипертензивного препарата лучше, чем отсутствие лечения.

Особое внимание в рекомендациях уделено БАБ и

**Таблица 3. Пациенты с высоким и очень высоким риском**

- САД  $\geq 180$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 110$  мм рт. ст.
- САД  $> 160$  мм рт. ст. при низком ДАД ( $< 70$  мм рт. ст.)
- СД
- МС
- $\geq 3$  ФР
- ПОМ:
  - ГЛЖ по данным ЭКГ или эхокардиографии;
  - ультразвуковые признаки утолщения стенки сонной артерии (ТИМ  $> 0,9$  мм или атеросклеротическая бляшка);
  - увеличение жесткости стенки артерий;
  - умеренное повышение сывороточного креатинина;
  - уменьшение скорости клубочковой фильтрации или клиренса креатинина;
  - микроальбуминурия или протеинурия
- Ассоциированные клинические состояния

**Таблица 4. Рекомендации по выбору лекарственных препаратов для лечения больных АГ в зависимости от клинической ситуации**

<b>ПОМ</b>	
ГЛЖ	БРА, ИАПФ, АК
Бессимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
МАУ	ИАПФ, БРА
Поражение почек	ИАПФ, БРА
<b>Ассоциированные клинические состояния</b>	
Предшествующий МИ	Любые антигипертензивные препараты
Предшествующий ИМ	БАБ, ИАПФ, БРА
ИБС	БАБ, АК, ИАПФ
ХСН	Диуретики, БАБ, ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона
Мерцательная аритмия пароксизмальная	ИАПФ, БРА
Мерцательная аритмия постоянная	БАБ, недигидропиридиновые АК
Почечная недостаточность/протеинурия	ИАПФ, БРА, петлевые диуретики
Заболевания периферических артерий	АК
<b>Особые клинические ситуации</b>	
ИСАГ (пожилые)	Диуретики, АК
МС	БРА, ИАПФ, АК
СД	БРА, ИАПФ
Беременность	АК, метилдопа, БАБ

диуретикам, хотя формально перечень показаний к их назначению изменился незначительно. Препараты этого класса сохранили свою позицию в новом пересмотре рекомендаций по АГ, так как для них доказана способность отлично контролировать АД при лечении пациентов с АГ и они имеют предпочтительные показания к назначению в ряде клинических ситуаций [3]. В ранее проведенных исследованиях лечение БАБ у пациентов с АГ ассоциировалось со снижением риска ССО и смерти от них [3]. По результатам исследования STOP-Hypertension, в группе больных, получавших  $\beta$ -блокаторы, общая смертность и внезапная сердечная смерть была меньше, чем в группе плацебо [4]. В исследовании MAPHY при одинаковом контроле за величиной АД смертность на фоне лечения метопрололом была меньше, чем при приеме тиазидных диуретиков [5].

Существенной проблемой при лечении БАБ является их неблагоприятное метаболическое действие (дислипидемия, снижение толерантности к глюкозе), поэтому их не рекомендуется назначать лицам с МС и высоким риском развития сахарного диабета (СД), особенно в сочетании с тиазидными диуретиками. Кроме того, в январе 2007 г. был опубликован метаанализ по оценке эффективности БАБ как препаратов 1-й линии при лечении АГ, который показал достоверно меньшую эффективность БАБ по предупреждению МИ и отсутствие влияния на развитие ИБС по сравнению с плацебо и "тренд ухудшения прогноза в сравнении с АК, ИАПФ и тиазидными диуретиками" [6]. Однако эти данные были получены в исследованиях, в которых главным образом применялся атенолол, и поэтому указанные ограничения не распространяются на БАБ, имеющие дополнительные свойства (небиволол и карведилол), и высокоселективные (метопролола сукцинат замедленного высвобождения и бисопролол). При наличии явных показаний небиволол, кар-

ведилол, бисопролол и метопролола сукцинат замедленного высвобождения можно назначать даже пациентам с МС, хроническими обструктивными заболеваниями легких и бронхиальной астмой.

Кроме того, необходимо помнить, что широко применяющийся в клинической практике БАБ метопролол существует в виде двух лекарственных форм – метопролола тартрата и метопролола сукцината. Между ними существуют значимые различия как по фармакокинетике, так и по клиническим аспектам применения (прежде всего эффективности и безопасности). В рекомендациях по диагностике и лечению АГ речь идет только о метопролола сукцинате замедленного высвобождения, но не о метопролола тартрате. Это связано с тем, что вся доказательная база была получена при использовании метопролола сукцината, а не тартрата. Лекарственная форма метопролола сукцината с замедленным высвобождением лекарственного вещества обеспечивает значительно более стабильную концентрацию метопролола в плазме крови в течение суток, чем даже многократный прием быстро высвобождающегося метопролола тартрата. Поэтому при лечении АГ метопролола сукцинатом достигается стабильный антигипертензивный эффект на протяжении суток при однократном приеме, без избыточно быстрого снижения и резких колебаний АД. Немаловажно, что прием пищи практически не влияет на биодоступность метопролола сукцината с замедленным высвобождением, тогда как прием обычного метопролола во время еды повышает его биодоступность на 40%.

Эффективность метопролола сукцината с замедленным высвобождением доказана у пациентов с ИБС (со стабильной стенокардией и после инфаркта миокарда – ИМ). Метопролола сукцинат с замедленным высвобождением снижает количество приступов стенокардии и потребность в сублингвальном нитроглицерине, повышает

## АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ ПОД КОНТРОЛЕМ

# ЛОГИМАКС®

ФЕЛОДИПИН-МЕТОПРОЛОЛ СУКЦИНАТ

**ЛОГИЧНО  
РАЦИОНАЛЬНО**

**МАКСИМАЛЬНО  
ЭФФЕКТИВНО**

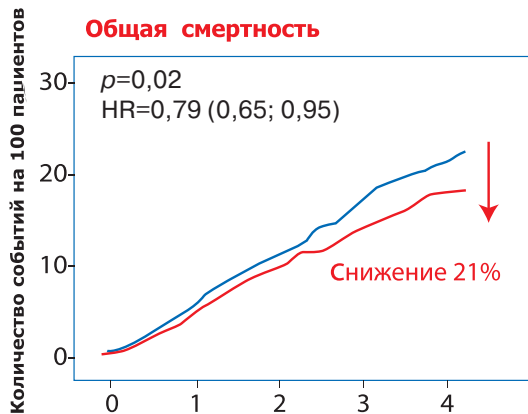


- Уникальная фиксированная комбинация метопролола сукцината и фелодипина<sup>1</sup>
- Стабильный **24-часовой** антигипертензивный эффект<sup>1</sup>
- Высокая приверженность к терапии комбинированным препаратом<sup>2</sup>

Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Логимакс. 2. Российские рекомендации ВНОК «Диагностика и лечение артериальной гипертензии», 2008 г. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению. Имеются противопоказания. Регистрационный номер ПН016261/01 от 22.04.2005. Информация предоставлена для медицинских работников.

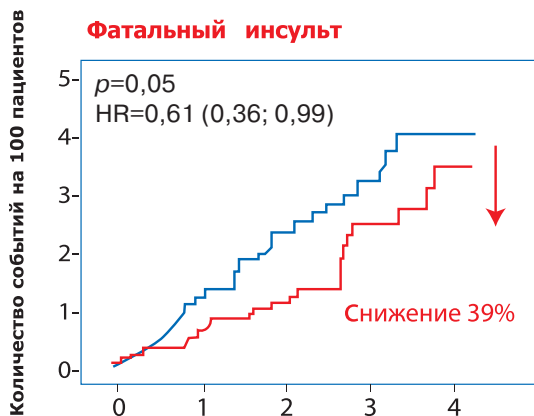
Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в Представительство компании «АстраЗенека ЮК Лимитед», Великобритания: 119334 Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1, тел.: +7 495 799 5699, факс: +7 495 799 5698. www.astrazeneca.ru

## Результаты исследования HUYET.



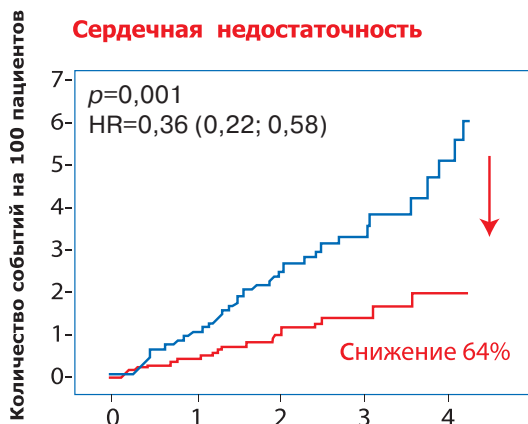
Пациенты	Продолжительность наблюдения годы				
	1912	1485	814	390	201
плацебо	1912	1485	814	390	201
активная терапия	1933	1571	868	430	229

— Плацебо — Активная



Пациенты	Продолжительность наблюдения годы				
	1912	1521	769	356	311
плацебо	1912	1521	769	356	311
активная терапия	1933	1469	848	473	254

— Плацебо — Активная



Пациенты	Продолжительность наблюдения годы				
	1912	1557	778	364	186
плацебо	1912	1557	778	364	186
активная терапия	1933	1417	873	382	297

— Плацебо — Активная

толерантность к физической нагрузке, в том числе по сравнению с обычным метопрололом тартратом, снижает число эпизодов безболевого ишемии миокарда [7, 8]. Еще одним важным клиническим различием двух форм метопролола является наличие у метопролола сукцината антиатеросклеротического эффекта. Метопролола сукцинат – единственный  $\beta$ -блокатор, эффективность которого по торможению процессов атеросклероза продемонстрирована в плацебо-контролируемых исследованиях [9]. В исследовании BCAPS у 800 пациентов с признаками атеросклеротического поражения сонных артерий сравнили влияние лечения метопролола сукцинатом замедленного высвобождения в низкой дозе (25 мг 1 раз в сутки) и плацебо на прогрессирование утолщения интимы-медии сонных артерий и случаи ИМ и МИ [10]. Через 1,5 и 3 года лечения отмечено достоверно более медленное увеличение толщины интимы-медии (ТИМ) сонных артерий в группе метопролола сукцината по сравнению с плацебо независимо от уровня общего холестерина, что сопровождалось закономерно более низкой частотой сердечно-сосудистых событий (ИМ и МИ) и смерти от них в группе метопролола по сравнению с плацебо. В другом исследовании (ELVA) доказан дополнительный антиатеросклеротический эффект метопролола сукцината (100 мг/сут) по сравнению с плацебо у пациентов с гиперхолестеринемией, получавших терапию статинами. В обеих группах зафиксированы одинаковые уровни общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности на протяжении всего исследования. Однако через 1 год в группе метопролола сукцината обнаружено уменьшение ТИМ сонных артерий, тогда как в группе плацебо она не изменилась ( $p=0,03$ ). Через 3 года в группе метопролола по-прежнему отмечалась более низкая по сравнению с исходными данными ТИМ, тогда как в контрольной группе она увеличилась, что свидетельствует о прогрессировании атеросклеротического процесса в сонных артериях [11].

Таким образом, наличие выраженного антигипертензивного и антиангинального эффектов, а также положительное влияние на прогноз по-прежнему выводят БАБ на ведущие позиции при лечении больных АГ в сочетании с ИБС, перенесенным ИМ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и тахикардиями. Также они являются препаратами выбора у больных АГ с глаукомой и при беременности. Однако при выборе комбинации БАБ с диуретиком необходимо использовать сочетание небиволола, карведилола или бисопролола с гидрохлоротиазидом в дозе не более 6,25 мг/сут или индапамидом и избегать назначения этой комбинации больным с МС или СД.

Тиазидные и тиазидоподобные (индапамид) диуретики также сохранили свои позиции в пересмотре Рекомендаций по диагностике и лечению АГ 2008 г. Они являются препаратами первого выбора у больных АГ с ХСН, и у пожилых больных, особенно при изолированной систолической артериальной гипертензии. Особого внимания заслуживает индапамид ретард (Арифон ретард), который в разных исследованиях достоверно снижал риск развития инсульта [12], а по результатам недавно завершившегося исследования HUYET индапамид ретард достоверно уменьшал общую смертность и риск развития ССО у лиц старше 80 лет [13].

Индапамид в настоящее время выпускается в двух дозировках – 1,5 и 2,5 мг в таблетке. Индапамид ретард (Арифон ретард) существенно отличается от обычного индапамида и представляет собой таблетку с контролируемым высвобождением, которая была разработана с целью улучшения эффективности и переносимости препарата в соответствии с требованиями международных рекомендаций. Равномерное контролируемое высвобождение действующего компонента в желудочно-кишечном тракте при применении ретардной формы препарата осуществляется за счет гидрофильного матрикса. Использование этой инновационной технологии позволило снизить

# АРИФОН® ретард

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 мг – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ

дозу с 2,5 до 1,5 мг при сохранении высокой эффективности препарата. Уменьшенная доза и контролируемое высвобождение обеспечивают постоянную концентрацию активного вещества в крови и возможность приема препарата 1 раз в сутки. Индапамид ретард благодаря низкой дозе и контролируемому высвобождению не влияет на уровень глюкозы и липидов в плазме крови и поэтому безопасен как для больных СД 2 типа, так и для больных с ожирением. В то время как длительный прием тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазид в дозе более 25 мг/сут) часто вызывает нарушение метаболических параметров – уровней глюкозы, липидов и т.д., и может запускать один из механизмов развития сахарного диабета 2 типа. Также доказано, что прием обычных диуретиков может приводить к снижению концентрации калия в крови, что часто проявляется развитием судорог в икроножных мышцах и развитием аритмий. При лечении индапамидом ретард риск гипокалиемии сведен к минимуму благодаря уникальной лекарственной форме препарата и низкой дозе.

По данным международного исследования LIVE, индапамид ретард эффективно снижает толщину сердечной стенки. В международном исследовании NESTOR было показано, что при назначении Арифона ретард у пациентов с СД 2 типа улучшается функция почек – на 35% снижается выделение белка с мочой. В нашем Российском исследовании МИНОТАВР, при назначении Арифона ретард больным с АГ на фоне метаболического синдрома, наблюдался эффективный контроль АД при отсутствии влияния на метаболические параметры. Именно благодаря доказанным свойствам Арифон ретард был выбран независимыми экспертами в качестве основного препарата для исследования HYPVET.

Исследование HYPVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) – это крупнейшее (3845 человек) клиническое исследование у больных АГ старше 80 лет. В нем сравнивали влияние лечения индапамидом ретард 1,5 мг в виде монотерапии и в комбинации с периндоприлом (2–4 мг/сут) и плацебо на частоту инсультов и общую смертность, а также оценивали соотношение риска и пользы при лечении этих больных. Проведенные ранее исследования позволяли предполагать, что хотя снижение АД у больных старше 80 лет снижает частоту инсультов, смертность при этом не уменьшается, а иногда даже возрастает. Например, в метаанализе INDANA сопоставлялись возможный риск и польза от лечения АГ у пациентов старше 80 лет. В него были включены подгруппы пожилых пациентов с АГ из 7 крупных исследований с участием 5-ти основных классов препаратов. Метаанализ INDANA показал, что снижение частоты инсультов на 36% у пациентов старше 80 лет сопровождалось повышением общей смертности на 14% [14].

В исследовании HYPVET лечение индапамидом ретард привело к снижению АД на 29,5/12,9 мм рт. ст. и уменьшению риска фатального инсульта на 39% ( $p=0,05$ ); фатальной и нефатальной сердечной недостаточности на 64% ( $p<0,001$ ) (см. рисунок), частоты развития сердечно-сосудистых событий на 34% ( $p<0,001$ ), и впервые была показана возможность умеренного снижения общей смертности на 21% ( $p=0,02$ ) в этой группе пациентов. Снижение общей смертности на фоне терапии индапамидом ретард в исследовании HYPVET стало основной причиной досрочного завершения исследования. Результаты этого исследования отражены и в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ: "У лиц старше 80 лет антигипертензивная терапия индапамидом ретард достоверно уменьшает общую смертность и риск развития ССО. Поэтому у больных АГ в возрасте 80 лет и старше необходимость проведения эффективной антигипертензивной терапии не вызывает сомнений" [1]. До сих пор было очень мало оснований для лечения АГ у пациентов старше 80 лет, так как лечение АГ в этом возрасте снижало частоту сердечно-сосудистых событий, но увеличива-



- **Снижение сердечно-сосудистой смертности на 27%<sup>1</sup>**
- **Снижение риска фатального инсульта на 39%<sup>1</sup>**
- **Снижение сердечной недостаточности на 64%<sup>1</sup>**



**Профессор Булпитт: "...такое лечение может значительно уменьшить для пациентов риск умереть или получить инсульт..."**

1. Becket NS, et al. N Engl J Med. 2008; 358. 10. 1056/NEJMoa0801369.



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.  
Тел.: (495) 937 0700; факс: (495) 937 0701.

Регистрационный номер П №015249/01 08.10.2003-08.10.2008

Таблица 5. Преимущественные показания к назначению разных групп АГП

ИАПФ	БРА	БАБ	АК (дигидропиридиновые)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– ХСН</li> <li>– Дисфункция ЛЖ</li> <li>– ИБС</li> <li>– Диабетическая нефропатия</li> <li>– Недиабетическая нефропатия</li> <li>– ГЛЖ</li> <li>– Атеросклероз сонных артерий</li> <li>– Протеинурия/МАУ</li> <li>– Мерцательная аритмия</li> <li>– СД</li> <li>– МС</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ХСН</li> <li>– Перенесенный ИМ</li> <li>– Диабетическая нефропатия</li> <li>– Протеинурия/МАУ</li> <li>– ГЛЖ</li> <li>– Мерцательная аритмия</li> <li>– СД</li> <li>– МС</li> <li>– Кашель при приеме ИАПФ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ИБС</li> <li>– Перенесенный ИМ</li> <li>– ХСН</li> <li>– Тахикардии</li> <li>– Глаукома</li> <li>– Беременность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ИСАГ (пожилые)</li> <li>– ИБС</li> <li>– ГЛЖ</li> <li>– Атеросклероз сонных и коронарных артерий</li> <li>– Беременность</li> </ul>
<b>АК (верапамил/дилтиазем)</b>	<b>Диуретики тиазидные</b>	<b>Диуретики (антагонисты альдостерона)</b>	<b>Диуретики петлевые</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– ИБС</li> <li>– Атеросклероз сонных артерий</li> <li>– Суправентрикулярные тахикардии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ИСАГ (пожилые)</li> <li>– ХСН</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ХСН</li> <li>– Перенесенный ИМ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Конечная стадия хронической почечной недостаточности</li> <li>– ХСН</li> </ul>

Примечание. ЛЖ – левый желудочек.

ло риск общей смертности. Исследование HYVET расширило границы клинически доказанных преимуществ от лечения АГ у пациентов старше 80 лет, и предложило оптимальный режим терапии для таких больных. Индапамид ретард в настоящее время – единственный антигипертензивный препарат с доказанной эффективностью для лечения АГ у пациентов в возрасте 80 лет и старше [13]. Таким образом, на сегодняшний день индапамид ретард является эффективным и безопасным диуретиком, который способен снизить риск тяжелых осложнений и продлить жизнь пациентам даже в возрасте старше 80 лет. Полученные данные не могут быть экстраполированы на другие препараты класса диуретиков.

В заключение следует подчеркнуть, что новые Российские рекомендации подготовлены медицинской общественностью – РМОАГ и ВНОК в тесном содружестве с органами власти – организаторами здравоохранения. Этот документ вообрал в себя самые последние научные достижения и богатый опыт по оптимальной тактике ведения пациентов с самым распространенным заболеванием – АГ. Рекомендации подготовлены в первую очередь для практикующих врачей первичного звена здравоохранения, так как от них зависит судьба основной части пациентов с АГ. Внедрение в широкую практику современных знаний об АГ, безусловно, должно способствовать повышению эффективности диагностики и лечения АГ в Российской Федерации.

#### Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Кардиоваск. тер. и проф. Прил. 2. 2008; 7 (6).  
2. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007; 25: 1105–87.

3. Task Force Members, Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. *The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J* 2004; 25: 1341–62.

4. Dablot B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1999; 338: 1281–5.

5. Olsson G, Tuomilehto J, Berglund G et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study. *Am J Hypertens* 1991; 4: 151–8.

6. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM et al. Beta blockers for hypertension. *Cochrane Database Review* 2007; 1: CD002003.

7. Egstrup et al. The antianginal efficacy and tolerability of controlled-release metoprolol once daily: a comparison with conventional metoprolol tablets twice daily. *J Clin Pharmacol* 1988; 33.

8. Остроумова ОД, Рыкова АМ. и др. Выбор антигипертензивных препаратов у больных с сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца: фокус на  $\beta$ -блокаторы. *Consilium Medicum* 2007; 9 (5).

9. Frisbman WH. Postinfarction survival: role of beta-adrenergic blockade, in Fuster V (ed): *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia, Lippincott 1996: 1205–14.

10. Omvik P et al. Equal efficacy and improved tolerability with 50 mg controlled-release metoprolol compared with 100 mg conventional metoprolol in hypertensive patients. *Am J Ther* 1994; 1: 65–73.

11. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke* 2002; 33: 572–7.

12. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *PATS Collaborating Group. Clin Med J* 1995; 108 (9): 710–7.

13. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. The HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1887–98.

14. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP et al.; the INDANA Group. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353 (9155): 793–6.

15. Messerli FH, Mancia G, Conti CR et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144 (12): 884–93.

\*