

12. Cberubini A, Fabris F, Ferrari E et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 3: S 203–12.
13. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Graziolil V et al. Влияние лерканидипина на уровень экскреции альбумина у гипертензивных больных СД типа 2 в сравнении с рамиприлом. *Медицина неотложных состояний*. 2006; 2(3).
14. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomized, parallel group study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2000; 61: S 850–62.
15. Fogari R, Mugellini A, Corradi L et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients [abstract no. P1.191]. *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): S65.
16. Herbette LG, Vecchiarelli M, Leonardi A. Lercanidipine: Short plasma half-life, long duration of action. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 1): S19–S24.
17. Herrera J, Gbais Z, Gonzalez L. Antihypertensive treatment with a calcium channel blocker in postmenopausal women: prospective study in a primary health care setting [abstract no. P0680]. *J Hypertens* 2002; 20 (Suppl. 4): S162.
18. James IGV, Jones A, Davies P. A randomised, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipine tablets and losartan tablets in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (8): S605–10.
19. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC et al. Tolerability of longterm treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15 (11): S932–40.
20. Licher Tbf, Cosebtino F. The classification of calcium antagonists and their selection in the treatment of hypertension. *Drugs* 1998; 55 (4): S309–17.
21. Macchiarulo C, Pieri R, Mitolo DC et al. Antihypertensive effects of six calcium antagonists: evidence from Fourier analysis of 24-hour ambulatory blood pressure recordings. *Curr Ther Res* 2001; 62 (4): S236–53.
22. McClellan KJ, Jarvis B. Lercanidipine. A review of its use in hypertension. *Drugs* 2000; 60 (5): 1123–40.
23. Meredith PA. Duration of action and through to peak rations of calcium antagonists. – *Research Clin Forums* 1994; 16 (1): S29–41.
24. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison to and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in a double blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S26–30.
25. Nayler WG. *Amlodipine*. Berlin, 1995: 1–273.
26. Notarbartolo A, Rengo F, Scafidi V et al. Long-term effects of lercanidipine on the lipoprotein and abolipoprotein profile of patients with mild to moderate essential hypertension *Curr Ther Res* 1999; 60 (4): S228–36.
27. Paterna S, Licata A, Armone S et al. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment for severe essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S50–3.
28. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nuti M et al. Heterogenous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: S1969–73.
29. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S31–5.
30. Rengo F, Romis L. Activity of lercanidipine in double-blind comparison with nitrendipine in combination treatment of resistant essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S54–8.
31. Romito R, Pansini MI, Perticone F et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) study. *J Clin Hypertens* 2003; 5 (4): S249–53.
32. Rossoni G, Bernareggi M, De Gennaro Colonna V et al. Lercanidipine protects the heart from low-flow ischemia damage and antagonizes the vasopressor activity of endothelin-1. *J Cardiovascul Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 1): S41–7.
33. S'anchez A, Sayans R, Alvarez JL et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril [abstract №12]. Fourth European Meeting on Calcium Antagonists 1999. Amsterdam.
34. Testa R, Leonardi A, Tajana A et al. Lercanidipine (Rec 15/2375): a novel 1,4-dihydropyridine calcium antagonist for hypertension. *Cardiovasc Drug Reviews* 1997; 15 (3): S187–219.
35. Toyono-Oka T, Nayler WG. Third generation calcium entry blockers. *Blood Pressure* 1996; 5: S206–8.
36. Triggle DJ. Mechanisms of action of calcium channel antagonists. In: *Calcium antagonists in clinical medicine*. Ed. by MEpstein. Philadelphia, 1998: 1–26.
37. Van Zweiten PA, Pfaffendorf M. Pharmacology of dihydropyridine calcium antagonists. Relationship between lipophilicity and pharmacodynamic response *J Hypertens* 1993; 11 (Suppl. 6): S3–11.

Индекс лекарственных препаратов:
Лерканидипин: ЛЕРКАМЕН
 (Берлин Хеми АГ/ Менарины Групп, Германия)

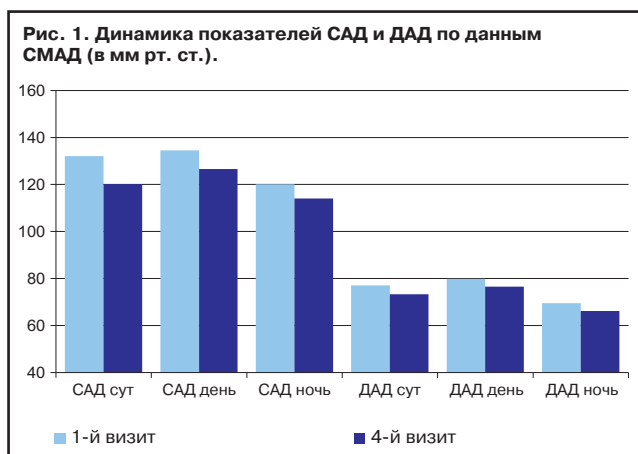
Результаты оценки вариабельности артериального давления и степени его снижения в ночные часы в программе ОРИГИНАЛ

О.А.Кисляк, С.Л.Постникова, А.А.Копелев
 Российский государственный медицинский университет, Москва

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) в условиях обычной жизнедеятельности человека открывает дополнительные диагностические возможности, позволяя более точно верифицировать начальные отклонения в суточном ритме и величине артериального давления (АД), точнее отражать тяжесть гипертонии и ее прогноз.

Как отмечено в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов и Всероссийского медицинского общества по артериальной гипертонии, по диагностике и лечению артериальной гипертонии, клиническое АД является основным методом определения величины АД и стратификации риска, но СМАД имеет ряд

определенных достоинств, так как дает информацию об АД в течение «повседневной» дневной активности и в ночные часы и позволяет уточнить прогноз сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Не менее важно, что показатели СМАД более тесно связаны с изменениями в органах-мишенях исходно и с наблюдаемой их динамикой в процессе лечения, что дает возможность более точно оценивать антигипертензивный эффект терапии [1]. СМАД предоставляет важную информацию о состоянии механизмов сердечно-сосудистой регуляции, в частности, позволяет определять суточный ритм АД, ночную гипотензию и гипертензию, динамику АД во времени и равномерность антигипертензивного эффекта препаратов.

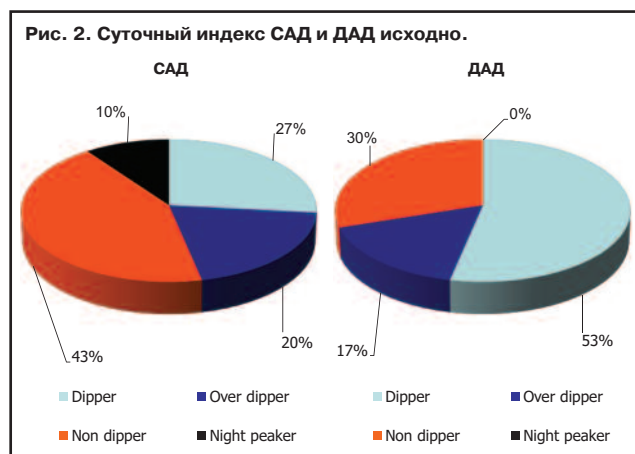


При анализе данных, полученных при СМАД, наиболее информативными являются средние значения АД за сутки, день и ночь, максимальные и минимальные значения АД в различные периоды суток, показатели «нагрузки давлением», вариабельность АД, суточный индекс (степень ночного снижения АД), утренний подъем АД (величина и скорость утреннего подъема АД). Считается, что средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД дают представление об уровне АД у больного, наиболее точно отражают истинный уровень гипертензии и в большей степени коррелируют со степенью поражения органов-мишеней (ПОМ) при артериальной гипертензии (АГ), чем результаты оценки АД в клинике.

Помимо средних величин АД важными показателями, влияющими на прогноз, являются вариабельность систолического (ВСАД) и диастолического (ВДАД) АД и суточный индекс САД и ДАД и характеристики утреннего подъема давления. В серии исследований было показано, что увеличенная вариабельность АД – это важный и независимый фактор ПОМ и высокого риска сердечно-сосудистых событий [2, 3]. Известно, что вариабельность АД во многом зависит от степени снижения АД в ночные часы и величины и скорости утреннего подъема АД, которые, в свою очередь, ассоциированы с ПОМ и риском ССО.

Связь вариабельности АД с ССО обусловлена различными причинами. Было показано, в частности, что высокая вариабельность АД способствует развитию эндотелиальной дисфункции, так как при СМАД у таких пациентов имеются более выраженные нарушения функции эндотелия по сравнению с пациентами с нормальной вариабельностью АД. Было высказано предположение о том, что повышение вариабельности АД вызывает эндотелиальную дисфункцию вследствие подавления продукции оксида азота и влияния на интиму сосудов, что, в свою очередь, может приводить к атерогенезу [4]. Другое объяснение заключается в том, что пациенты с высокой вариабельностью АД, как правило, являются лицами с аномальной нейрогуморальной активностью, прежде всего с повышенной активностью симпатической нервной системы, так как она повышает сосудистый тонус, в особенности в утренние часы, что приводит к увеличению риска ССО. Предполагается также, что высокая вариабельность АД и значительный утренний подъем АД могут способствовать повышению агрегации тромбоцитов, что, безусловно, влияет на риск возникновения тромботических осложнений [5].

В международных и российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ в настоящее время стратегия риска основывается на уровне АД, наличии факторов риска, ПОМ и ассоциированных клинических состояний. В то же время все больше данных свидетельствуют о том, что не только сердечно-сосудистый риск, но и эффективность антигипертензивной



терапии следует оценивать с определением вариабельности АД и суточного индекса. В клинической практике использование антигипертензивных препаратов с отчетливым положительным влиянием на вариабельность АД может оказаться наиболее полезным с позиций органопroteкции и профилактики ССО.

В 2010 г. было завершено российское исследование по программе ОРИГИНАЛ – Оценка эффективности перевода с Индапамидов ГенерИков на Арифон ретард у пациентов с артериальной гипертензией, в ходе которого планировалось оценить АД-снижающий эффект после перевода на Арифон ретард больных с различной степенью тяжести течения АГ, получавших лечение генерическим индапамидом в моно- или комбинированной терапии, но без необходимого контроля за АД. В исследовании участвовали 309 врачей, включивших от 1 до 10 пациентов. Всего были включены 1319 пациентов в 73 населенных пунктах Российской Федерации. В программе приняли участие пациенты в возрасте старше 18 лет, с эссенциальной АГ, стабильным течением АГ в последние 3 мес перед включением в программу, у которых не было достижения целевых цифр АД (САД 140–180 мм рт. ст., ДАД < 110 мм рт. ст.), несмотря на прием антигипертензивных препаратов, а именно прием генерического индапамида в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

В ходе реализации программы ОРИГИНАЛ было показано, что замена генериков индапамида на оригинальный препарат Арифон ретард у больных с неконтролируемым АД привела к существенному снижению клинического АД и позволила достигнуть целевого уровня АД у 80% больных [6]. Эти результаты были подтверждены данными СМАД, которое проводилось в двух клинических центрах (Волгоградский государственный медицинский университет и Российский государственный медицинский университет). Было показано, что на 4-м (финальном) визите (через 3 мес лечения) после перевода пациентов на оригинальный индапамид ретард средние значения САД и ДАД во все периоды суток оказались ниже пороговых уровней, что свидетельствовало об эффективном контроле АД (рис. 1) [7].

Анализ результатов СМАД с учетом вариабельности АД и суточного индекса АД у 30 пациентов в нашем клиническом центре предоставил дополнительные данные для оценки эффективности замены генерика индапамида на Арифон ретард.

Суточный индекс АД

Исходно (1-й визит) в группе пациентов с АГ были выявлены пациенты с различной степенью снижения САД и ДАД в ночные часы (рис. 2).

Оказалось, что у большинства пациентов в группе исследования не только не контролировалось клиническое АД, но они имели неблагоприятный суточный индекс АД. Наиболее серьезные нарушения были отмечены в отно-

Рис. 3. Суточный индекс САД и ДАД на финальном визите.

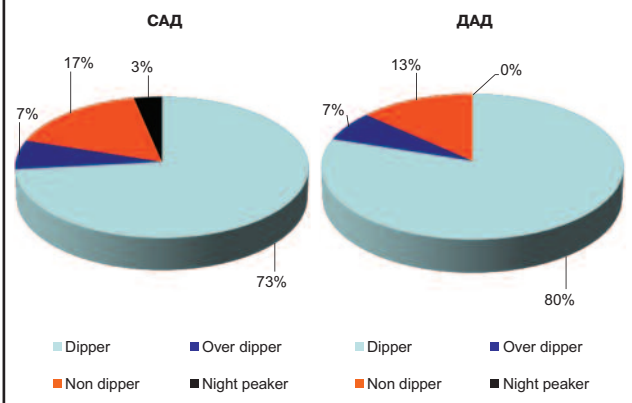
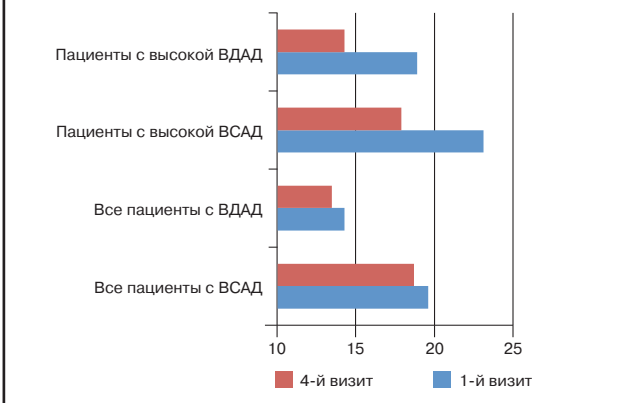


Рис. 4. Динамика ВСАД и ВДАД (мм рт. ст.).



пении снижения САД в ночные часы. Только 27% пациентов имели нормальную (оптимальную) степень ночного снижения САД (dipper), в то время как нормальный показатель суточного индекса ДАД был у 53% пациентов. Пациентов с недостаточной степенью ночного снижения САД (non dipper) было 43%, ДАД – 30%. Устойчивое повышение ночного САД (night peaker) было у 10% пациентов, но не выявлялось в отношении ДАД. Пациентов с повышенной степенью ночного снижения САД и ДАД (over dipper) было приблизительно равное количество.

Эти данные свидетельствуют о том, что имевшаяся у пациентов в момент включения в исследование терапия не только не контролировала клиническое АД, но и АД в ночные часы, в особенности САД. Как известно, стойкое высокое САД в ночные часы является фактором риска ПОМ, особенно гипертрофии левого желудочка, и развития ССО. С другой стороны, пациенты с повышенной степенью ночного снижения АД, как правило, имеют избыточно высокий утренний подъем АД, который также ассоциирован с повышенным риском ССО. В связи с этим серьезно стоит вопрос о необходимости проведения антигипертензивной терапии пациентам с АГ с учетом данных характеристик СМАД.

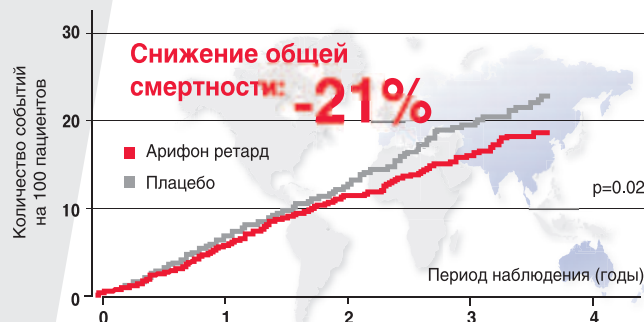
На финальном визите нами оценивалось влияние замены генерика индапамида на Арифон ретард на степень снижения АД в ночные часы. Были получены убедительные результаты положительного влияния Арифона ретард на эти параметры СМАД (рис. 3). Так, в конце исследования количество пациентов, имевших нормальную (оптимальную) степень ночного снижения САД, увеличилось более чем вдвое за счет значительного уменьшения числа пациентов с неблагоприятными характеристиками снижения АД в ночные часы. Особо хотелось бы отметить тот факт, что в результате назначения препарата не произошло увеличения числа пациентов с повышенной степенью снижения САД и ДАД, более того, количество таких пациентов уменьшилось.

Эталонный диуретик для лечения артериальной гипертензии

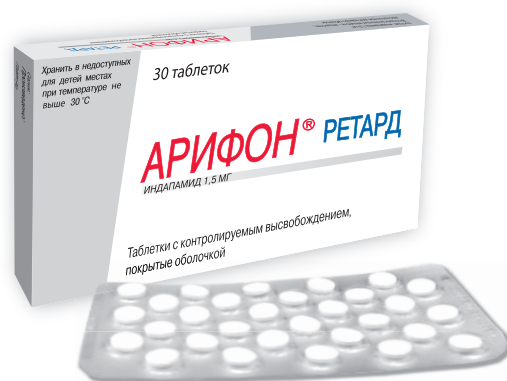
АРИФОН® ретард

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 мг – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ



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



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



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 0700; факс: (495) 937 0701.
Регистрационный номер ПИН 015249/01 от 08.07.2008

Вариабельность АД

Вариабельность АД рассчитывается по стандартному отклонению среднего значения АД. Известно, что вариабельность АД обычно составляет от 10 до 20% от среднего АД по данным СМАД со значительными индивидуальными отклонениями [8]. В настоящее время не существует абсолютных критериев повышенной вариабельности АД. Некоторые авторы считают повышенной вариабельностью САД уровень 15 мм рт. ст., другие верхним пределом считают 20 мм рт. ст., для ДАД повышенной вариабельностью чаще всего называют цифру 14 мм рт. ст. [9, 10].

Анализ данных СМАД на 1-м визите выявил большой диапазон характеристик вариабельности САД и ДАД у обследованных пациентов. Так, у 21 (70%) пациента отмечалась повышенная вариабельность САД, в целом по группе ВСАД была $19,6 \pm 6,1$ мм рт. ст. Повышенная вариабельность ДАД отмечалась реже – у 8 (26%) пациентов и составила в целом по группе $14,3 \pm 4,5$ мм рт. ст. Интерес представляет тот факт, что все эти пациенты имели и высокую ВСАД. При создании групп с высокой и нормальной вариабельностью САД и ДАД мы условно установили пороговые уровни ВСАД – 17 мм рт. ст., ВДАД – 14 мм рт. ст.

При оценке показателей вариабельности в целом по группе на финальном визите мы не получили достоверного снижения показателей вариабельности САД и ДАД ($18,7 \pm 4,7$ и $13,5 \pm 4,8$ мм рт. ст. соответственно), что связано, на наш взгляд, с малой выборкой и значительной девиацией данных показателей. Однако в группах пациентов с повышенной вариабельностью АД было обнаружено отчетливое положительное влияние Арифона ретард на показатели ВСАД и ВДАД (рис. 4). В финале исследования повышенная ВСАД сохранилась только у 10 пациентов (все с исходно высокой ВСАД), а повышенная вариабельность ВДАД только у 2 пациентов (все с исходно высокой ВДАД).

Таким образом, в рамках программы ОРИГИНАЛ было не только показано, что замена генериков индапамида на Арифон ретард позволяет осуществлять адекватный контроль АД по данным офисных измерений АД и СМАД, а также достигать целевого уровня АД у большинства пациентов, но также оказывает положительное влияние на суточный индекс и вариабельность

АД. Полученные данные позволяют говорить о том, что СМАД в процессе лечения антигипертензивными препаратами следует оценивать не только с позиций снижения средних уровней АД, но также с позиций влияния антигипертензивной терапии на вариабельность АД, что должно стать еще одной целью лечения больных АГ. Несмотря на трудности осуществления этой задачи необходимо оценивать влияние препарата на суточный индекс АД и вариабельность АД, так как в случае выявления положительного влияния мы можем получить дополнительный органопротективный эффект и снизить сердечно-сосудистый риск.

Литература

1. Всероссийское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
2. Kikuya M, Hozawa A, Obokubo T et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Obasama Study. Hypertension 2000; 36: 901–6.
3. Sega R, Corrao G, Bombelli M et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA Study. Hypertension 2002; 39: 710–4.
4. Eto M, Toba K, Akishita M et al. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. Hypertens Res 2003; 26: 991–8.
5. Kazuomi K. Morning surge and variability in blood pressure. A new therapeutic target? Hypertension 2005; 45: 485–6.
6. Карпов Ю.А., Недозода С.В., Кисляк О.А., Деев А.Д. Основные результаты программы ОРИГИНАЛ. Кардиология. 2011; 3: 38–43.
7. Кисляк О.А., Постникова С.Л., Матюхина М.Н. и др. Выбор антигипертензивного препарата для достижения целевых цифр АД: от программы АРГУС-2 к программе ОРИГИНАЛ. Лечебное дело. 2011; 1: 23–9.
8. Mancia G, Parati G, Di Rienzo M et al. Blood pressure variability. In Zancetti A, Mancia G, eds. Amsterdam: Elsevier Science 1997; p. 117–69.
9. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999.
10. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L et al. Blood pressure and heart rate variability in normotensive and hypertensive human beings. Circ Res 1983; 53: 96–104.

Индекс лекарственных препаратов:
Индапамид ретард: АРИФОН РЕТАРД
(Лаборатории Сервье)

Комбинированная терапия: ключ к успешному контролю артериальной гипертензии для практического врача

Д.В.Небиеридзе, А.С.Сафарян, В.Д.Саргсян
ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) в Российской Федерации остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено, с одной стороны, широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения РФ имеют повышенный уровень артериального давления – АД), с другой – только у 23,2% пациентов с АГ достигаются целевые цифры АД [1]. Как известно, достижение целевых уровней АД является одной из важнейших задач антигипертензивной терапии, основой для максимального снижения риска осложнений. Целевыми уровнями при лечении больных АГ должна быть величина АД <140/90

мм рт. ст. В дальнейшем при условии хорошей переносимости рекомендуется снижение АД <130–139/80–89 мм рт. ст. Если не повысить эффективность антигипертензивной терапии и процент адекватно леченных лиц с АГ, то рассчитывать на перелом в снижении сердечно-сосудистых осложнений (ССО) не приходится.

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина I (БРА), антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (БАБ), диуретики. В качестве дополнительных клас-