

Лечение женщин с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования АФИНА^{*}

М.Г.Глезер^{1,2}, Р.Т.Сайгитов² от имени участников исследования АФИНА

¹Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова,

²Городская клиническая больница №59, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) – широко распространенное заболевание, от которого страдают до 30–40% взрослого населения индустриально развитых стран мира. Среди больных сахарным диабетом (СД), хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт АГ встречается в 1,5–2 раза чаще [1, 2]. Более того, известно, что наличие АГ связано не только с сокращением общего показателя продолжительности жизни (в среднем на 5 лет), но и с сокращением продолжительности жизни без кардиоваскулярных заболеваний (на 7 лет) [3]. Распространенность АГ среди мужчин и женщин неодинакова: в возрасте до 45–50 лет частота этого заболевания выше в мужской популяции, в пожилом возрасте – среди женщин [2].

Лечение АГ в реальной клинической практике по-прежнему остается нерешенной проблемой. Известно, что около 40% пациентов с АГ не получают адекватного лечения, а течение заболевания удается контролировать лишь в каждом третьем случае [4]. В терапии АГ часто используют средства с недоказанной эффективностью, отмечается низкая приверженность пациентов к терапии, невысокая их информированность. Проблемой остается и дороговизна лекарственных препаратов.

Особое положение среди средств с антигипертензивной активностью занимают диуретические препараты. Экспертами Национального комитета по ведению пациентов с высоким артериальным давлением (США, 2003 г.) диуретики рекомендованы в качестве препаратов первой линии [5]. Это мнение базируется не только на доказанном преимуществе диуретиков перед плацебо, но и на их большей эффективности по снижению частоты развития некоторых сердечно-сосудистых ис-

ходов АГ в сравнении с таковой у б-адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов кальциевых каналов (БКК) [6, 7]. Кроме того, диуретики являются препаратами выбора при необходимости дополнения к уже проводимой антигипертензивной терапии, в том числе и у больных СД [8]. В этой связи актуальность широкого применения диуретиков не вызывает сомнения – от 25 до 75% пациентов с АГ требуют именно комбинированного лечения, часто даже на старте терапии.

Среди диуретиков наибольшее распространение получили тиазидные и тиазидоподобные средства, эффективность и безопасность которых при лечении больных АГ как в виде моно-, так и комбинированной терапии несомненна. В их числе индапамид с контролируемым высвобождением – тиазидоподобный диуретик последнего поколения, обладающий уникальными свойствами. В частности, имея все преимущества тиазидного диуретика, индапамид дополнительно оказывает вазодилатирующий эффект [9], доказана его метаболическая нейтральность в отношении углеводного, липидного и пуринового обмена [10]. Все это позволяет использовать индапамид ретард у пациентов с высоким метаболическим риском или СД. Кроме того, в российском проспективном исследовании, анализировавшем антигипертензивную эффективность Арифона ретард, было установлено, что у женщин достижение целевого артериального давления (АД) в результате лечения происходило чаще, чем у мужчин [11]. Это преимущество диуретика может быть связано с особенностями патогенеза АГ у женщин. В частности, некоторые исследователи отмечают натрий(объем)-зависимый характер АГ у женщин

[12], высокую распространенность среди них случаев систолической АГ, при которой диуретики особенно эффективны и являются препаратами первой линии лечения [11, 13], нарушение эндотелийзависимой вазодилатации в менопаузе в связи со снижением уровня эстрогенов [14] и пр.

Целью настоящего исследования явилось изучение характера и эффективности антигипертензивной терапии, проводимой у женщин с АГ в амбулаторных условиях, а также возможности улучшения результатов лечения и качества жизни при добавлении формы индапамида с контролируемым высвобождением.

Материалы и методы

Исследование АФИНА проведено при участии 293 врачей амбулаторного звена в 56 городах Российской Федерации. По дизайну исследование было эпидемиологическое многоцентровое проспективное с последовательным включением пациентов. Критерии включения в исследование:

- женщины с ранее установленной АГ;
- возраст 18 лет и старше;
- адекватное знание языка, используемого для анкетного опроса.

Схема проведения исследования представлена на рис. 1. Согласно протоколу каждый врач включал в эпидемиологическое исследование 10 женщин с АГ, последовательно обратившихся в поликлинику за медицинской помощью по любому поводу. На первом визите при наличии высокого АД ($\geq 140/90$ или $\geq 130/80$ мм рт. ст. у больных СД) врачу для достижения целевого уровня давления предлагалось добавить индапамид с контролируемым высвобождением (Арифон ретард, «Сервье», Франция). При наличии условий, препятствующих такому изменению терапии, врач определял такти-

^{*}Полный список участников исследования опубликован в журнале «Проблемы женского здоровья», 2008; 4 (1).

Таблица 1. Общая характеристика женщин в зависимости от степени контроля АД

Показатель	Нет данных, %	Адекватный контроль АД (n=161)	Неконтролируемая АГ (n=2701)	p
Возраст, лет	0,2	55±11	56±11	0,238
Эффективность лечения, баллы	11,1	8,4±1,8	5,4±2,3	0,001
В анамнезе				
Длительность АГ, годы	12,4	8,2±7,9	10,2±8,2	0,004
Группа риска АГ, абс. (%)				
1-я	5,8	11 (7)	49 (2)	0,001
2-я		46 (29)	653 (26)	0,439
3-я		57 (36)	1050 (42)	0,185
4-я		45 (28)	777 (31)	0,579
Гипертрофия левого желудочка, абс. (%)	0,5	92 (57)	1891 (71)	0,001
Стенокардия напряжения, абс. (%)	0,4	34 (21)	757 (28)	0,059
ИМ, абс. (%)	–	10 (6)	114 (4)	0,323
Инсульт, абс. (%)	–	8 (5)	59 (2)	0,047
Хроническая сердечная недостаточность, абс. (%)	0,1	31 (19)	744 (28)	0,024
Аритмия, абс. (%)	0,6	24 (15)	328 (12)	0,379
СД типа 1 и 2, абс. (%)	0,1	6 (4)	454 (17)	0,001
Хроническая обструктивная болезнь легких, абс. (%)	–	11 (7)	116 (4)	0,193
Бронхиальная астма, абс. (%)	–	12 (8)	75 (3)	0,002
Хронические болезни почек, абс. (%)	–	7 (4)	210 (8)	0,144
Хронические болезни печени, абс. (%)	–	6 (4)	116 (4)	0,872
При включении в исследование				
Систолическое АД, мм рт. ст.	3,7	127±7	161±16	0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	3,7	78±5	96±9	0,001
ЧСС, уд/мин	6,2	71±7	77±9	0,001
Окружность талии, см	3,1	90±15	92±13	0,095
Масса тела, кг	0,8	77±15	80±14	0,02
ИМТ, кг/м ²	0,4	29,2±5,5	29,9±5,2	0,083
ИМТ≥30 кг/м ² , абс. (%)	0,4	66 (42)	1188 (45)	0,492
ХС, ммоль/л	12,8	5,4±1,1	5,9±1,1	0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	19,2	4,9±0,8	5,4±1,3	0,001
Креатинин, мкмоль/л	40,8	82±16	86±35	0,346
Мочевая кислота, мкмоль/л	67,8	248±98	251±94	0,829
Калий, ммоль/л	77,7	4,29±0,71	4,22±0,66	0,616
Калий <3,5 ммоль/л, абс. (%)		4 (13)	82 (11)	1,000

Рис. 1. Схема проведения эпидемиологического исследования АФИНА.



ку лечения женщин с АГ самостоятельно (клиническая часть исследования). Факторы, повлиявшие на решение о назначении диуретика, были изучены в результате опроса врачей. Важным условием для включения женщин детородного возраста в клиническую часть исследования являлась их эффективная контрацепция, для всех женщин – информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

- аллергические реакции, нежелательные явления, возникавшие на фоне приема индапамида, тиазидных диуретиков (любой давности), либо наличие противопоказаний к их приему;
- ИМ или нарушение мозгового кровообращения, перенесенные менее чем за 6 мес до включения в программу;

- симптоматическая АГ;
- почечная недостаточность либо стойкий уровень креатинина выше 200 мкмоль/л или клиренс креатинина ниже 60 мл/мин;
- печеночная недостаточность либо превышение нормального уровня трансаминаз в 3 раза и более;
- подагра;
- СД в стадии декомпенсации или уровень глюкозы плазмы крови натощак выше 11 ммоль/л;
- любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии;
- заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся нарушением ее функции (тиреотоксикоз либо некомпенсированный гипотиреоз);
- регулярное использование больших доз нестероидных противовоспалительных, кортикостероидных препаратов (за исключением ингаляционных форм) и транквилизаторов;
- беременность и период лактации;
- алкоголизм и наркомания.

Выраженность антигипертензивного эффекта, наличие нежелательных явлений, приверженность пациентов к лечению оценивали через 90 дней (для пациентов, включенных в группу с Арифоном ретард, был запланирован промежуточный визит через 30 дней). Все последующие после включения в исследование изменения в лечении

Таблица 2. Результаты опроса женщин, включенных в исследование

Характеристика	Нет данных, %	Адекватный контроль АД (n=161)	Неконтролируемая АГ (n=2701)	p
Семейное положение, абс. (%)	2,0			0,786
не замужем		30 (19)	444 (17)	
замужем		97 (61)	1665 (63)	
вдова		33 (20)	537 (20)	
Имеют детей, абс. (%)		146 (91)	2450 (91)	1,000
Работают, абс. (%)	2,2	99 (62)	1506 (57)	0,300
Высокое АД при беременности, абс. (%)	6,5			0,930
да		39 (26)	681 (27)	
нет		69 (45)	1114 (44)	
не знаю		44 (29)	729 (29)	
Гипергликемия при беременности, абс. (%)	6,7			0,829
да		4 (3)	80 (3)	
нет		91 (59)	1440 (57)	
не знаю		58 (38)	996 (40)	
Наследственность, абс. (%) ¹	0,8	96 (60)	1632 (61)	0,878
Впервые высокое АД, лет назад	3,5	10,1±8,7	11,4±9,1	0,091
Впервые диагноз АГ, лет назад	6,4	8,2±7,6	9,4±8,2	0,079
Время до диагноза АГ, годы (95% ДИ)		2,1 (1,5–2,8)	2,1 (2,0–2,2)	0,927
Систолическое АД тах, мм рт. ст.	1,7	175±25	184±26	0,001
Диастолическое АД тах, мм рт. ст.	8,4	101±13	105±13	0,001
Систолическое АД привычное, мм рт. ст.	2,2	126±11	135±15	0,001
Диастолическое АД привычное, мм рт. ст.	8,2	80±7	84±9	0,001
Менопауза, абс. (%)	0,6	109 (69)	1930 (72)	0,353
Продолжительность, годы	–	10,6±8,8	11,0±8,8	0,601
За последние 3 мес				
обращения в поликлинику, абс. (%)	0,6	88 (55)	1817 (68)	0,001
вызов службы скорой помощи, абс. (%)	0,4	10 (6)	428 (16)	0,001
Госпитализации, абс. (%)	0,8	12 (8)	207 (8)	1,000
длительность госпитализации, дни		15±3	15±7	0,880
За последние 12 мес				
больничный лист ≥1 дня, абс. (%) ²	–	19 (19)	503 (33)	0,005
всего дней	–	17±14	17±17	0,936
Нерегулярно лечатся по поводу АГ, абс. (%)	–	39 (24)	754 (28)	0,333
Оценка эффективности ранее проводимого лечения по ВАШ, мм	8,7	68±22	51±25	0,001
Оценка самочувствия по ВАШ, мм	2,7	40±20	49±21	0,001

¹Наследственность – случаи ИМ, инсульта или смерти от сердечно-сосудистой причины среди родственников первой степени родства (отец, мать, брат, сестра, дети); ²показатель рассчитан для группы работающих женщин.

Таблица 3. Лечение АГ или другого сердечно-сосудистого заболевания в период, предшествовавший включению в исследование [в абс. (%)]

Препараты	Адекватный контроль АД (n=161)	Неконтролируемая АГ (n=2701)	p
Фиксированная комбинация	28 (17)	320 (12)	0,053
ИАПФ	109 (68)	1800 (67)	0,925
БАБ	58 (36)	891 (33)	0,509
БКК	38 (24)	582 (22)	0,632
Диуретики	94 (58)	1057 (39)	0,001
АРА II	13 (8)	155 (6)	0,302
Количество препаратов:			
0*	6 (4)	247 (9)	0,026
1	43 (27)	976 (36)	0,017
2	75 (47)	944 (35)	0,004
≥3	37 (23)	519 (19)	0,301
Аспирин и др.	41 (25)	647 (24)	0,763
у больных ИБС	24 (71)	333 (44)	0,004
Липидснижающие средства	29 (18)	380 (14)	0,214
у больных ИБС	16 (47)	196 (26)	0,011

*Регулярно не лечились или принимали препараты, не входящие в 5 классов антигипертензивных средств, рекомендованных ведущими кардиологическими сообществами для лечения АГ.

АГ проводились по усмотрению врача. У больных, не достигших целевого уровня АД на любом этапе исследования, по выбору лечащего врача к лечению можно было добавить любой антигипертензивный препарат (из группы БКК, ИАПФ, БАБ, блокаторов рецептора ангиотензина II – АРА II, агонистов имидазолиновых рецепторов). Диуретик в качестве дополнения к уже проводимой терапии мог быть добавлен к терапии у женщин, не включенных в группу принимавших Арифон ретард.

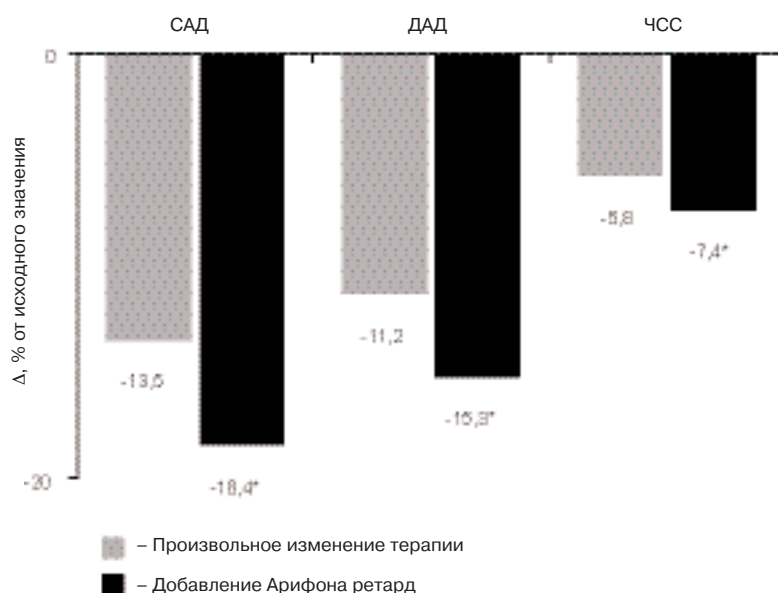
Исходно и через 90 дней лечения у всех больных (через 30 дней у женщин, включенных в группу с Арифон ретард) измеряли офисное АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), фиксировали окружность талии, рост и массу тела. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: ИМТ = масса тела, кг/рост, м². Наличие гипертрофии миокарда левого желудочка определяли на основании заключения врача с указанием метода диагностики (электрокардиография ЭКГ и/или эхокардиография – ЭхоКГ). По возможно-

сти выполняли биохимический анализ крови – определяли содержание в крови креатинина, глюкозы, холестерина (ХС) и его фракций (липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности), триглицеридов, калия и мочевой кислоты. Кроме того, при первом визите всем пациентам для самостоятельного заполнения выдавали «Карту пациента» вместе с приложениями (опросник качества жизни SF-36 и опросник выраженности менопаузальных симптомов MRS). При последнем визите (через 90

Таблица 4. Общая характеристика женщин в зависимости от выбранной тактики лечения

Показатель	Группа произвольной терапии	Группа Арифона ретард	p
Возраст, лет	58±11	55±10	0,001
Эффективность лечения, баллы	5,8±2,3	4,9±2,2	0,001
При включении в исследование			
Окружность талии, см	92±13	92±13	0,975
Масса тела, кг	81±14	80±14	0,121
ИМТ, кг/м ²	30,1±5,2	29,7±5,1	0,096
ИМТ≥30 кг/м ² , абс. (%)	603 (46)	585 (43)	0,134
Систолическое АД, мм рт. ст.	160±17	163±15	0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	95±9	96±9	0,001
ЧСС, уд/мин	76±9	77±10	0,001
ХС, ммоль/л	5,8±1,1	5,9±1,1	0,006
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,4±1,4	5,4±1,3	0,443
Креатинин, мкмоль/л	88±47	84±16	0,036
Мочевая кислота, мкмоль/л	257±95	246±92	0,080
Калий, ммоль/л	4,26±0,65	4,18±0,67	0,110
Калий <3,5 ммоль/л, абс. (%)	36(9,6)	46(13,0)	0,192
В анамнезе			
Длительность АГ, годы	11±8	10±8	0,041
Группа риска АГ, абс. (%)			
1-я	25 (2)	24 (2)	0,873
2-я	299 (24)	354 (27)	0,074
3-я	496 (40)	554 (43)	0,178
4-я	416 (34)	361 (28)	0,002
Гипертрофия левого желудочка, абс. (%)	942 (72)	949 (70)	0,232
Стенокардия напряжения, абс. (%)	401 (31)	356 (26)	0,013
ИМ, абс. (%)	70 (5)	44 (3)	0,009
Инсульт, абс. (%)	33 (2,5)	26 (1,9)	0,348
Хроническая сердечная недостаточность, абс. (%)	391 (30)	353 (26)	0,026
Аритмия, абс. (%)	184 (14)	144 (11)	0,007
СД типа 1, 2, абс. (%)	250 (19)	204 (15)	0,005
Атеросклероз сосудов нижних конечностей, абс. (%)	63 (5)	42 (3)	0,029
Тромбофлебит вен нижних конечностей, абс. (%)	157 (12)	113 (8)	0,002
Хроническая обструктивная болезнь легких, абс. (%)	56 (5)	50 (4)	0,102
Бронхиальная астма, абс. (%)	45 (3)	30 (2)	0,071
Хронические болезни почек, абс. (%)	125 (10)	85 (6)	0,002
Хронические болезни печени, абс. (%)	57 (4)	59 (4)	1,000
Менопауза, абс. (%)	985 (75)	945 (69)	0,001
Продолжительность, годы	11,8±8,9	10,3±8,6	0,001
За последние 3 мес			
обращения в поликлинику, абс. (%)	908 (69)	909 (67)	0,225
вызов службы скорой помощи, абс. (%)	200 (15)	228 (17)	0,325
госпитализации, абс. (%)	101 (8)	106 (8)	0,980
За последние 12 мес			
больничный лист ≥1 дня, абс. (%)	216 (16)	304 (22)	0,001
Нерегулярно лечатся по поводу АГ, абс. (%)	383 (29)	371 (27)	0,282
Эффективность ранее проводимого лечения по ВАШ, мм	53±24	49±25	0,001
Оценка самочувствия по ВАШ, мм	49±21	49±20	0,677

Рис. 2. Степень снижения АД в зависимости от выбранной тактики лечения.



*p<0,001 – по сравнению с показателем в группе с произвольной тактикой лечения. Здесь и на рис. 3: САД/ДАД – систолическое/диастолическое АД.

дней) всем пациентам выдавали для самостоятельного заполнения только приложения.

При включении в исследование проводили оценку эффективности ранее проводимого лечения АГ. Врачи определяли эту характеристику по 10-балльной шкале, пациенты – с помощью 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). В результате более высокому значению соответствовала более высокая оценка эффективности лечения АГ. Кроме того, с помощью ВАШ пациенты оценивали свое самочувствие, притом что более высокое значение по шкале соответствовало худшей оценке.

Эффективность и переносимость проводимой в течение 12 нед исследования терапии оценивали врачи по 10-балльной шкале, где 1 баллу соответствовала минимальная оценка, 10 – максимальная оценка. В последующем эта оценка была перекодирована таким образом, что низкие эффективность/переносимость соответствовали оценке 4 балла и более, удовлетворительная – 5–6 баллов, хорошая – 7–8 баллов, отличная – 9 баллов и более.

Таблица 5. Фармакотерапия АГ на момент включения в исследование женщин из группы произвольной терапии и группы с Арифеном ретард

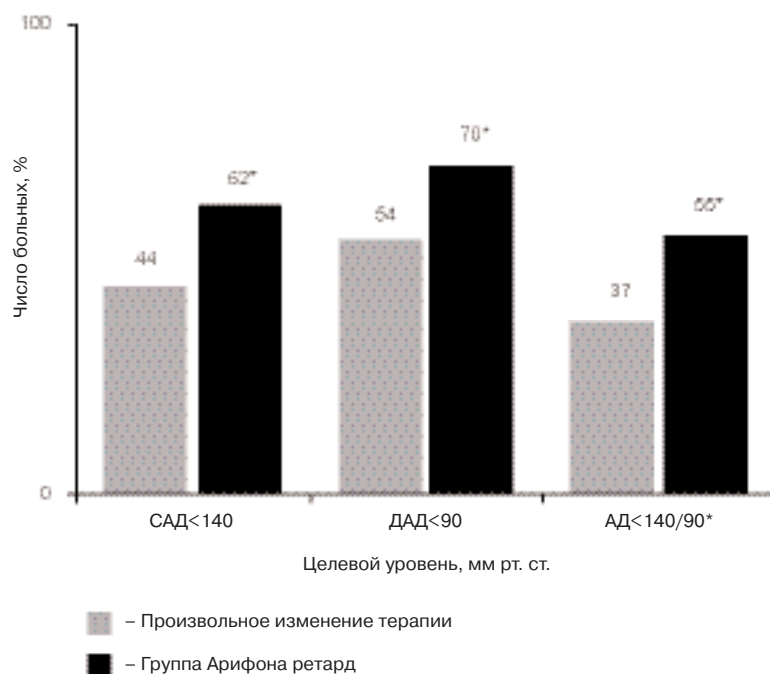
Препарат	Группа произвольной терапии	Группа Арифона ретард	p
Фиксированная комбинация	221 (17)	99 (7)	0,001
ИАПФ	925 (70)	875 (64)	0,001
БАБ	446 (34)	445 (33)	0,497
БКК	330 (25)	252 (18)	0,001
Диуретики	745 (57)	312 (23)	0,001
АРА II	90 (7)	65 (5)	0,026
Количество препаратов:			
0*	47 (4)	200 (15)	0,001
1	408 (31)	568 (41)	0,001
2	507 (38)	437 (32)	0,001
3	311 (24)	145 (11)	0,001
≥4	45 (3)	18 (1)	0,001
Аспирин и пр.	354 (27)	293 (21)	0,001
у больных ИБС	191 (48)	142 (40)	0,039
Липидснижающие средства	210 (16)	170 (12)	0,011
у больных ИБС	115 (29)	81 (23)	0,076

Таблица 6. Факторы, ассоциированные с принятием решения врача о включении больных в группу с Арифеном ретард

Показатель	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (Wald)	p
Диуретик			
0 – не принимали	1	188,28	0,001
1 – принимали	0,27 (0,23; 0,33)		
Эффективность терапии до включения в исследование, баллы	0,87 (0,83; 0,91)	40,00	0,001
Лечение до исследования			
0 – получали	1	16,11	0,001
1 – не было	2,43 (1,58; 3,75)		
Систолическое АД исходно, мм рт. ст.	1,012 (1,005; 1,018)	13,99	0,001
БКК			
0 – не получали	1	9,51	0,002
1 – получали	0,71 (0,57; 0,88)		
Больничный лист			
0 – не получали	1	6,66	0,01
1 – хотя бы на 1 день	1,35 (1,08; 1,70)		
Комплаентность*			
0 – высокая	1	5,48	0,019
1 – низкая	0,79 (0,64; 0,96)		
Тромбофлебит вен нижних конечностей	0,72 (0,53; 0,97)	4,76	0,029

*Комплаентность оценивали на основании опроса больных и обозначали как низкая, если больной указывал, что принимал антигипертензивные средства нерегулярно (независимо от причины).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). Сравнение величин с интервальной шкалой измерения, представленных в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение, осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок, их изменение в результате лечения – с помощью t-критерия Стьюдента для связанных переменных. В отдельных случаях результаты могли быть представлены в виде среднего значения и 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения дискретных величин использован критерий Пирсона χ^2 для произвольной таблицы сопряженности (df=2 и более при сравнении трех групп одновременно и более) с введением поправки на непрерывность (по Йетсу) при анализе частотной таблицы 2x2. Дискретные величины представлены в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Анализ факторов, ассоциированных с принятием решения о включении в группу с индапамидом ретард, осуществлялся с помощью бинар-

Рис. 3. Достижение целевого уровня АД в зависимости от выбранной тактики лечения.

*p<0,001 – по сравнению с показателем в группе с произвольной тактикой лечения.

ной логистической регрессии. Поиск независимых предикторов проводили методом пошагового исключения. Влияние переменной на вероятность принятия решения оценивали как отношение шансов (ОШ) и соответствующий 95% ДИ. Полученные результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного скрининга в исследование были включены 2862 женщины с АГ. Нормальные значения АД ($<140/90$ или $<130/80$ мм рт. ст. у больных СД) были обнаружены у 161 (5,6%) женщины. Общая характеристика женщин с контролируемым течением АГ и женщин с уровнем АД выше целевых значений представлена в табл. 1. Женщины в группах сравнения были сопоставимы по возрасту. Врачи относительно низко оценивали эффективность проводимой до включения в исследование терапии у женщин с неконтролируемой АГ, которые отличались большей, в среднем на 2 года, длительностью анамнеза заболевания, большей частотой пациентов со 2-й группой сердечно-сосудистого риска и выше (в 98% случаях по сравнению с 93% в группе сравнения, $p < 0,001$), с гипертрофией миокарда левого желудочка, стенокардией ($p = 0,059$) и СД типа 1 и 2. Изолированная систолическая АГ ($AD \geq 140 / < 90$ мм рт. ст.) в группе женщин с неконтролируемым течением заболевания обнаружена в 262 (10%) случаях. В этой группе было меньше женщин, перенесших инсульт и страдавших от бронхиальной астмы. Кроме того, женщины с неконтролируемой АГ имели большую массу тела – в среднем на 3 кг, хотя частота больных с ожирением ($ИМТ \geq 30$ кг/м²) в группах сравнения не различалась (в среднем 44%). Анализ биохимических характеристик показал, что женщины с неконтролируемым течением АГ имели более высокий уровень общего ХС ($+0,5$ ммоль/л) и глюкозы натощак ($+0,5$ ммоль/л). Уровни калия и мочевой кислоты в группах сравнения исходно не различались, гипокалиемия при включении в исследование была обнаружена у 86 (11%) женщин с известным значением этого показателя.

По результату опроса женщин отмечено (табл. 2), что большинство включенных в исследование были замужем (63%), работали (58%), имели детей (91%). Из анамнеза наличие высокого АД во время беременности отметили 27%, гипергликемии – 3% женщин. При этом значительное число женщин не знали о значениях АД (29%) и уровне глюкозы (40%) в период беременности.

Высокое АД женщины отмечали последние $11,4 \pm 9,1$ года, тогда как диагноз АГ впервые был выставлен за $9,3 \pm 8,1$ года до включения в исследование (разница средних составила 2,1 года; $p < 0,001$). Женщины с неконтролируемым течением АГ по сравнению с группой адекватного контроля АД отмечали в анамнезе более высокие максимальные ($+10/4$ мм рт. ст.) и привычные значения АД ($+9/4$ мм рт. ст.). Большинство женщин, включенных в исследование (72%), находились в периоде менопаузы, средняя продолжительность которой составила $11,0 \pm 8,8$ года.

Женщины с неконтролируемым течением АГ чаще (за последние 3 мес до начала исследования) обращались к врачу поликлиник по поводу высокого АД или болезни сердца, чаще вызывали по этому поводу бригаду скорой помощи (см. табл. 2). Частота госпитализаций в стационар вследствие сердечно-сосудистых причин, как и общая длительность госпитализации, в группах сравнения не различались. Вместе с тем за последние 12 мес больничный лист из-за сердечно-сосудистого заболевания хотя бы на 1 день женщины с неконтролируемым течением АГ получали чаще, притом что средняя продолжительность нахождения на больничном листе в группах сравнения не различалась и составила 17 дней.

Свое самочувствие женщины с неконтролируемым течением АГ оценивали (по ВАШ) ниже, чем женщины с адекватным контролем АД. Последние в свою очередь более высоко оценивали (по ВАШ) результаты проводимой до включения в исследование медикаментозной терапии АГ. Вместе с тем на нерегулярный по разным причинам прием антигипертензивных препаратов указали 28% женщин, которые, кроме того, в среднем дали более низкую оценку эффективности ранее проводимой терапии, чем женщины, отметившие, что регулярно следовали назначениям врача (48 ± 25 и 54 ± 25 мм по ВАШ соответственно, $p < 0,001$).

Анализ фармакотерапии, которую женщины получали по поводу АГ или другого сердечно-сосудистого заболевания, показал, что женщины с адекватным контролем АД чаще применяли фиксированные комбинации антигипертензивных средств и диуретики (табл. 3). Кроме того, пациенты этой группы чаще использовали в лечении АГ 2 препарата и более одновременно (70% по сравнению с 54% в группе с неконтролируемым течением АГ, $p < 0,001$). Это отличие было связано с более частым применением 2 препаратов, тогда как в группе с неконтролируемым течением АГ больше женщин

находились на монотерапии или чаще использовали в лечении средства с недоказанной эффективностью. Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) женщины с адекватным контролем АД чаще использовали в лечении аспирин и липидснижающие средства.

При коррекции с учетом возраста и максимальных значений АД в анамнезе с адекватным контролем АД ($<140/90$ или $<130/80$ мм рт. ст. у больных СД) было связано применение двух – ОШ 2,92 (1,17; 7,29), трех и более – ОШ 3,53 (1,29; 9,26) антигипертензивных препаратов. Кроме того, независимо от возраста, уровня АД и количества принимаемых препаратов предиктором адекватного контроля АД являлось применение в регулярной терапии заболевания тиазидоподобных диуретиков с медленным высвобождением – ОШ 2,36 (1,23; 4,53), но не других диуретических препаратов – ОШ 1,39 (0,87; 2,22) ($p = 0,169$).

Согласно протоколу исследования у части женщин с неконтролируемой АГ к терапии добавляли препарат Арифон ретард ($n = 1368$, 51%). Назначение основывалось на мнении врача о возможности такой коррекции лечения, отсутствии противопоказаний и прочих ограничений на использование диуретика в регулярной терапии. В остальных случаях ($n = 1318$, 49%) терапия изменялась по усмотрению врача.

Как видно из данных, представленных в табл. 4, женщины из группы с индапамидом ретард были младше, имели более низкий уровень креатинина, меньшую длительность АГ. Среди женщин этой группы реже встречалась 4-я группа сердечно-сосудистого риска (очень высокий), ИБС, ИМ в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, аритмии, СД, заболевания сосудов нижних конечностей, хронические заболевания почек. Меньшее число женщин этой группы были в периоде менопаузы, продолжительность которой была также меньше, чем у женщин из группы произвольной терапии. Вместе с тем как врачи, так и сами женщины, которым был назначен индапамид ретард, дали более низкую оценку антигипертензивной терапии, проводимой до включения в исследование. Данный факт сочетался с более высоким АД и ЧСС у женщин этой группы, более высоким уровнем общего ХС и относительно частым получением больничного листа за последние 12 мес по поводу сердечно-сосудистого заболевания.

При включении в исследование женщины из группы с Арифоном ретард реже получали фиксирован-

ные комбинации антигипертензивных средств, а также ИАПФ, БКК, диуретики и АРА II (табл. 5). Среди них было больше женщин, не получавших регулярного лечения либо принимавших другое, не рекомендованное лечение АГ, а также женщин, получавших монотерапию. Напротив, большинство женщин из группы произвольной тактики лечения получали комбинированную терапию, также они чаще принимали аспирин и липидснижающие средства, в том числе и в подгруппе больных с ИБС.

Многофакторный регрессионный анализ клинических характеристик, зарегистрированных при поступлении, а также особенностей фармакотерапии АГ позволил выделить независимые факторы, определившие решение врачей о назначении препарата индапамид ретард (табл. 6). В результате было установлено, что при принятии решения врачи в большей степени (важность фактора определялась величиной χ^2) ориентировались на факт применения в лечении АГ диуретика – больных, применявших препараты этой группы, чаще включали в группу произвольной терапии. Другим важным фактором являлось мнение врачей об эффективности предшествующей терапии АГ: чем ниже врачи оценивали эффективность, тем выше была вероятность включения в группу Арифона ретард. Положительно влияли на это решение, но в меньшей степени, такие факторы, как ранее не леченная АГ, высокое систолическое АД, и получение больничного листа по поводу сердечно-сосудистого заболевания в течение последних 12 мес. В группу с Арифоном ретард реже включали больных, ранее получавших БКК, с низкой комплаентностью, страдавших от тромбофлебита вен нижних конечностей.

Через 12 нед в группе больных с адекватным контролем АД (при включении в исследование АД<140/90 или <130/80 мм рт. ст. у больных СД) уровень систолического АД снизился в среднем на 2 ± 10 мм рт. ст. ($p=0,031$), диастолического не изменился ($p=0,694$), ЧСС снизилась на 2 ± 7 уд/мин ($p=0,014$). В группе больных с ранее неконтролируемой АГ произвольная терапия заболевания привела к снижению систолического и диастолического АД на 22 ± 16 и 11 ± 9 мм рт. ст., ЧСС – на 5 ± 8 уд/мин (во всех случаях по сравнению с исходным значением $p<0,001$). В группе Арифона ретард снижение указанных показателей составило $31 \pm 14/15 \pm 9$ мм рт. ст. и 6 ± 8 уд/мин соответственно (во всех случаях по сравнению с исходным значением $p<0,001$). Величина снижения гемодинамических показателей в группе больных в результате терапии, включавшей индапамид ретард, была достоверно больше, чем в группе произвольной тактики лечения (во всех случаях $p<0,001$). Величина относительного (в %) снижения АД и ЧСС представлена на рис. 2. Показано, что в группе с индапамидом ретард снижение АД составило $18,4 \pm 7,5/15,3 \pm 8,7\%$, ЧСС – $7,4 \pm 9,8\%$, что было достоверно больше, чем в группе с произвольной тактикой лечения (во всех случаях $p<0,001$).

Целевой уровень АД (<140/90 или <130/80 мм рт. ст. у больных СД) сохранился у 115 (89%) женщин с исходно адекватным контролем АД. В группе с исходно неконтролируемой АГ целевой уровень АД был достигнут у 426 (37%) женщин группы произвольной тактики лечения и 674 (55%) женщин группы Арифона ретард ($p<0,001$; рис. 3). Вероятность достижения целевого уровня АД в группе женщин с индапамидом ретард была больше, чем в группе сравнения, – ОШ 1,69 (1,44; 1,97). При коррекции с учетом различий, зарегистрированных при включении в исследование (см. табл. 6), вероятность достичь целевого уровня АД в результате терапии, включавшей индапамид ретард, увеличилась – ОШ 2,05 (1,69; 2,48).

В группе больных с адекватным контролем АД через 12 нед наблюдения отмечено снижение уровня общего ХС на $0,2 \pm 0,5$ ммоль/л ($4,0 \pm 6,4\%$; $p<0,001$) и креатинина на 2 ± 8 мкмоль/л ($1,8 \pm 8,5\%$), а также увеличение уровня калия плазмы крови на $0,19 \pm 0,28$ ммоль/л ($4,6 \pm 6,8\%$). Уровень глюкозы и мочевой кислоты у женщин этой группы

Эталонный диуретик для лечения артериальной гипертензии

АРИФОН® ретард

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

Индапамид 1,5 мг – контролируемое высвобождение

НОВОСТИ
Конференция АСС, Чикаго 2008



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



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

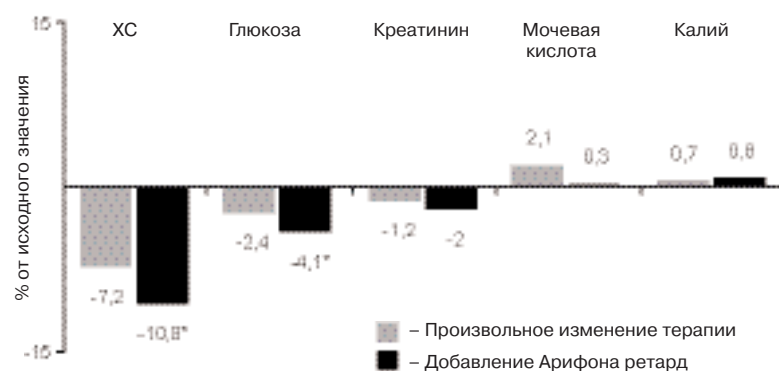


1. Becker HJ, et al. N Engl J Med. 2006; 355: 18. 1056/N060901369.

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

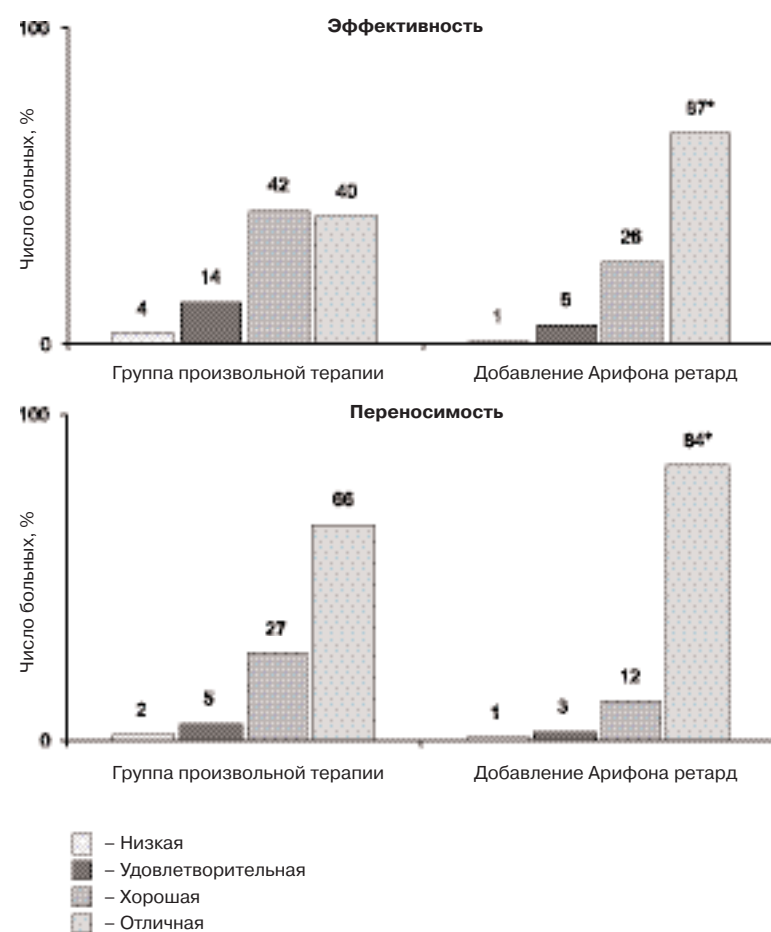
Регистрационный номер П №015249/01 08.10.2003-08.10.2008

Рис. 4. Изменение биохимических показателей в зависимости от выбранной тактики лечения.



* $p < 0,01$ – по сравнению с показателем в группе с произвольной тактикой лечения.

Рис. 5. Эффективность и переносимость выбранной тактики лечения АГ.



не изменился. В группе больных с неконтролируемой АГ и произвольной тактикой лечения отмечено снижение общего ХС на $0,5 \pm 0,8$ ммоль/л ($7,2 \pm 12,5\%$; $p < 0,001$), глюкозы натощак на $0,2 \pm 0,9$ ммоль/л ($2,4 \pm 12,9\%$; $p < 0,001$), креатинина на 3 ± 29 мкмоль/л ($1,2 \pm 15,3\%$; $p = 0,031$). Уровень калия и мочевой кислоты не изменился. Добавление индапамида ретард также сопровождалось

снижением общего ХС на $0,7 \pm 0,8$ ммоль/л ($10,8 \pm 11,7\%$; $p < 0,001$), глюкозы натощак на $0,3 \pm 0,7$ ммоль/л ($4,1 \pm 11,6\%$; $p < 0,001$), креатинина на 2 ± 12 мкмоль/л ($2,0 \pm 16,2\%$; $p < 0,001$). Кроме того, у женщин этой группы отмечено небольшое снижение уровня мочевой кислоты на 4 ± 40 мкмоль/л ($0,3 \pm 17,2\%$; $p = 0,046$). Уровень калия у женщин этой группы в результате лечения не изменился.

Важно отметить, что величина снижения уровня общего ХС и глюкозы натощак в группе с Арифоном ретард превосходила аналогичный показатель в группе произвольной тактики лечения (рис. 4).

В результате в группе женщин с адекватным контролем АД низкая/удовлетворительная эффективность проводимого лечения была отмечена в 3% (в 3 из 5 случаев АД превысило целевой уровень), хорошая – в 23%, отличная – в 74% случаев. Аналогичные характеристики переносимости лечения были получены у 1, 11 и 88% женщин. В группе с исходно неконтролируемой АГ эффективность и переносимость проводимой терапии в значительной степени зависели от выбранной тактики лечения (рис. 5). При этом отличная оценка эффективности была получена в 40% случаев в группе произвольной тактики лечения и в 67% в группе с Арифоном ретард ($p < 0,001$). Аналогичная оценка переносимости была получена в 66 и 84% случаев соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что лишь незначительное число женщин с АГ (около 6%) из числа обратившихся за медицинской помощью к врачам поликлиник имели уровень АД ниже целевых значений. Адекватный контроль АД определяли такие факторы, как комбинированная терапия АГ (2 препарата и более одновременно), а также применение тиазидоподобных диуретиков. Женщины с адекватным контролем АД реже обращались за медицинской помощью к врачам поликлиник, в службу скорой медицинской помощи. У женщин с неконтролируемой АГ выбор тактики лечения, включающей препарат Арифон ретард, позволил достичь большего снижения АД и ЧСС, а также большей частоты целевого уровня АД, чем при произвольной терапии заболевания. Антигипертензивная терапия женщин сопровождалась снижением уровня общего ХС, глюкозы натощак и креатинина, тогда как уровень калия и мочевой кислоты в целом практически не изменился. Антигипертензивное лечение, включавшее препарат Арифон ретард, характеризовалось высокой эффективностью и переносимостью. Оценка этих показателей врачами в группе женщин с Арифоном ретард была выше, чем в группе произвольной тактики лечения.

Литература

1. Women with diabetes: quality of health care, 2004–2005. Доступно на <http://abrqbbbsgov>.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association

Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117 (4): 25–146.

3. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension* 2005; 46: 280–6.

4. Шальнова СА, Баланова ЮА, Константинов ВВ и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения российской федерации. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 4: 45–50.

5. 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.

6. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289 (19): 2534–44.

7. Tran K, Ho C, Noorani HZ et al. Thiazide diuretics as first-line treatment for hypertension: meta-analysis and economic evaluation. *Health Technology Assessment (HTA) Database*, 2007. Доступно на: <http://cadth.ca>

8. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30: 162–72.

9. Calder JA, Schachter M, Sever PS. Direct vascular actions of hydrochlorothiazide and indapamide in isolated small vessels. *Eur J Pharmacol* 1992; 220 (1): 19–26.

10. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf* 2001; 24 (15): 1155–65.

11. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Склизкова ЛА, Моисеев ВС. Лечение и обследование пожилых больных с артериальной гипертензией: представления врачей и реальная практика (по данным Россий-

ской научно-практической программы АРГУС). *Артериал. гипертен.* 2002; 8 (5): 165–8.

12. Hurwitz S, Fisher ND, Ferri C et al. Controlled analysis of blood pressure sensitivity to sodium intake: interactions with hypertension type. *J Hypertens* 2003; 21 (5): 951–9.

13. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105–87.

14. Lieberman EH, Gerhard MD, Uebata A et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994; 121 (12): 936–41.

Индекс лекарственного препарата
Индапамид ретард:
АРИФОН РЕТАРД
(Лаборатории Сервье)

Клиническая задача

С.И. Мартюшов

Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Уважаемые читатели, вашему вниманию предлагается ситуационная задача. В своей практической деятельности, Вы, вероятно, встречаетесь с подобными случаями ежедневно. Попробуем вместе пройти путь от диагностики до принятия решения, используя современную систему доказательной медицины и имеющиеся на сегодняшний день рекомендации.

Пациент И., 69 лет, поступил в вашу клинику в связи с нарастающим тяжелой одышкой. Ухудшение состояния наблюдается уже около недели до госпитализации.

6 лет назад диагностирована дилатационная кардиомиопатия.

Год назад тяжесть хронической сердечной недостаточности соответствовала II функциональному классу (ФК) NYHA. Наблюдалась небольшая слабость при физической нагрузке. ЭКГ: ритм синусовый, полная блокада левой ножки

пучка Гиса. Продолжительность комплекса QRS составляла 0,13 с. ЭхоКГ: диффузная гипокинезия, фракция выброса (ФВ) 36%. Конечно-диастолический размер левого желудочка 69 мм. Больной постоянно получал подобранное лече-

Дозировка и способ введения диуретиков

Тяжесть задержки жидкости	Диуретик	Доза, мг	Комментарии
Умеренная	Фуросемид, или буметанид или торасемид	20–40 0,5–1,0 10–20	Per os или внутривенно. Титрование дозы в зависимости от ответа. Мониторирование содержания калия, натрия, креатинина и АД.
	Фуросемид или фуросемид, инфузия	40–100 5–40 мг/ч	Внутривенно. Инфузия фуросемида эффективнее, чем бюлюсное введение.
Тяжелая	Буметанид или торасемид	1–4 20–100	Per os или внутривенно. Per os.
	Добавить торасемид	10–20 (до 100) в сутки	Нарушение функции почек не сказывается на фармакологических свойствах торасемида, так как препарат метаболизируется на 80% в печени. Комбинация с тиазидами лучше, чем только высокие дозы петлевых диуретиков.
Рефрактерность к фуросемиду	ГХТЗ	25–50 дважды в сутки	Большой эффект достигается при клиренсе креатинина < 30 мл/мин.
	или метолазон	2,5–0 однократно в сутки	Оптимальный выбор при отсутствии почечной недостаточности и гиперкалиемии.
	или спиронолактон	25–50 однократно в сутки	При наличии почечной недостаточности рассмотреть вопрос о проведении ультрафильтрации или гемодиализа.
Рефрактерность к петлевым диуретикам и тиазидам	Добавление допамина для почечной вазодилатации или добутамина в качестве инотропного средства		