

Возможности улучшения контроля артериальной гипертонии путем рационального использования диуретиков по результатам Российской научно-практической программы АРГУС-2

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевалде и соавторы*

Российский университет дружбы народов. Москва, Россия; *Соавторы из других городов России (список прилагается)

Perspectives of arterial hypertension control improvement by rational diuretic therapy: Russian research and clinical program ARGUS-2 results

Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, S.V. Villevalde, and co-authors

Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia; *Co-authors and experts of the Russian research and clinical program ARGUS-2, other Russian cities (the list is attached)

Цель. В рамках программы АРГУС-2 продемонстрировать возможности улучшения контроля артериальной гипертонии (АГ) путем рационального использования диуретиков в составе комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ) или монотерапии (МАГТ) у больных с анамнезом трудно контролируемой АГ: изолированной систолической АГ (ИСАГ), сахарным диабетом (СД), хронической нефропатией и метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В открытое, несравнительное исследование без отмывочного периода были включены 1438 пациентов, средний возраст $57,3 \pm 10,7$ лет, артериальное давление (АД) $158,8 \pm 14,2/93,4 \pm 10,0$ мм рт.ст., не достигших целевого АД $<140/<90$ мм рт.ст. или $<130/<80$ мм рт.ст. при наличии СД или хронической нефропатии, на фоне предшествующего лечения без диуретиков. Ретардная форма индапамид (Арифон® ретард) 1,5 мг/сут. назначалась однократно. Продолжительность наблюдения составила 3 месяца. Для достижения целевого АД врач по своему усмотрению мог изменять режим АГТ терапии.

Результаты. Завершили исследование 1399 (97,3%) больных. Арифон® ретард был назначен в качестве МАГТ 13,7% больных, как замена ранее неэффективной МАГТ – 6,8%, как дополнение к недостаточно эффективной МАГТ – 31,9% и как дополнение к недостаточно эффективной КАГТ без диуретика – 47,6%. Через 3 месяца лечения частота достижения целевого АД составила 84,5%, средний уровень АД снизился до $131,8 \pm 9,7/80,5 \pm 6,9$ мм рт.ст. Целевого АД достигли 91,9% (n=477) больных ИСАГ, 74,8% (n=214) больных СД, 75,6% (n=82) больных с хронической нефропатией и 85,1% (n=745) больных с МС.

Заключение. Результаты исследования подтвердили важное значение включения низких доз тиазидных диуретиков в режим КАГТ для достижения целевого АД у больных с высоким/очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: неконтролируемая артериальная гипертония, изолированная систолическая гипертония, метаболический синдром, хроническая нефропатия, диуретики, индапамид.

Aim. As a part of ARGUS-2 program, to demonstrate the reserves for arterial hypertension (AH) control improvement, by rational monotherapy or combined therapy with diuretics in patients with uncontrolled AH in anamnesis: individuals with isolated systolic AH (ISAH), diabetes mellitus (DM), chronic nephropathy (CN), and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. This open, non-comparative study, without wash-out period, included 1438 patients (mean age $57,3 \pm 10,7$ years, blood pressure, BP $158,8 \pm 14,2/93,4 \pm 10,0$ mm Hg), not achieving target BP levels ($<140/<90$ mm Hg or $<130/<80$ mm Hg for DM or CN), and receiving non-diuretic therapy. Slow-release indapamide (Arifon® retard), in the dose of 1,5 mg, was administered once per day. Follow-up period lasted for 3 months. To achieve target BP levels, the physician could modify antihypertensive treatment regimen.

© Коллектив авторов, 2007

Тел: (495) 134-83-06

e-mail: Kotovskaya@bk.ru

Results. In total, 1399 patients (97,3%) completed the study. Arifon® retard was administered as monotherapy in 13,7% of the participants; as an alternative to previous ineffective monotherapy – in 6,8%; in addition to inadequately effective monotherapy – in 31,9%; and in addition to inadequately effective non-diuretic therapy – in 47,6%. Three months later, target BP level rate was 84,5%, mean BP level reduced to 131,8±9,7/80,5±6,9 mm Hg. Target BP was achieved in 91,9% (n=477) of ISAH patients, in 74,8% (n=214) of DM participants, in 75,6% (n=82) of CN individuals, and in 85,1% (n=745) of MS patients.

Conclusion. The study results confirmed the importance of low-dose thiazide diuretic therapy, as a part of combined treatment, in achieving target BP levels among patients with high or very high cardiovascular risk.

Key words: Uncontrolled arterial hypertension, isolated systolic hypertension, metabolic syndrome, chronic nephropathy, diuretics, Arifon® retard.

Авторы современных руководств по артериальной гипертензии (АГ) расходятся во мнении о тактике выбора антигипертензивных препаратов для начала лечения АГ, но едины о приоритете достижения целевого артериального давления (АД) как основного условия улучшения прогноза при АГ и необходимости для этого многокомпонентной антигипертензивной терапии (АГТ), включающей тиазидный диуретик в низкой дозе [1-4].

Результаты российской научно-практической программы АРГУС (Улучшение выявления, оценки и лечения Артериальной Гипертензии У пациентов Старше 55 лет), которая проходила в 14 регионах Российской Федерации в 1999-2001гг, продемонстрировали крайне низкие показатели контролируемой АГ (3,8%). При этом, 72,6% врачей признавали необходимость использования тиазидных диуретиков в терапии АГ у таких пациентов, однако на практике их назначали только в 40,5% случаев, что наряду с другими причинами могло внести существенный вклад в показатели контролируемой АГ [5].

Улучшение контроля АД может быть достигнуто только совместными усилиями врача и пациента. Именно поэтому целью программы АРГУС-2 (Улучшение контроля Артериальной Гипертензии У лиц с высоким риском развития Сердечно-сосудистых осложнений) стало изучение психологических проб-

лем взаимодействия врача и пациента, барьеров с обеих сторон для адекватного лечения АГ, а также оценка возможности рационального назначения диуретиков больным с трудно контролируемой АГ.

Результаты ретроспективного анализа медицинской документации амбулаторных больных в ходе аналитического этапа программы АРГУС-2 показали, что основными детерминантами достижения контроля АД является комбинированная АГТ (КАГТ) и назначение тиазидных диуретиков. Пациентам, у которых в течение года удалось достичь целевого АД, частота назначения диуретиков увеличилась с 38,7% до 56,1%; у тех же, у кого целевое АД достигнуто не было, этот показатель был значительно ниже и практически не изменился: 24,6% при первом анализируемом посещении и 23% при последнем [6].

Целью практического этапа программы АРГУС-2 стала демонстрация возможности улучшения контроля АГ путем рационального использования диуретиков в составе КАГТ или монотерапии (МАГТ) у больных с анамнезом трудно контролируемой АГ.

Материал и методы

Изучение эффективности и переносимости ретардной формы индапамида (Арифон® ретард, Лаборатории Сервье, Франция) в МАГТ и КАГТ для достижения целевого АД в группах больных высокого риска с анамнезом трудно контролируемой АГ было выполнено как открытое, несравнительное исследование в 15 центрах 13 городов России.

В исследование были включены 1438 пациентов в возрасте 19-87 лет (средний возраст 57,3±10,7), 84% которых имели высокий/очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (таблица 1). Завершили исследование 1399 (97,3%) больных.

Критерии включения. В исследовании участвовали пациенты > 18 лет, подписавшие информированное согласие, не лечившиеся или нерегулярно лечившиеся тиазидными диуретиками, в т.ч. в составе фиксированных комбинированных препаратов. Анамнез трудно контролируемой АГ был определен как наличие хотя бы одного из следующих состояний: изолированной систолической АГ (ИСАГ), сахарного диабета 2 типа (СД-2), метаболического синдрома (МС) по критериям АТР III (Adult Treatment Panel III), хронической нефропатии – креатинин сыворотки у мужчин 133-220 мкмоль/л, у женщин 124-220 мкмоль/л и/или расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 40-60 мл/мин и/или альбуминурия/протеинурия >300 мг/сут. В исследование включали пациентов с ранее недостаточной

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование (n=1438)

| Показатель | Значение |
|-------------------------------|---------------------|
| Мужчины/женщины, n (%) | 452/986 (31,4/68,6) |
| Средний возраст, годы | 57,3±10,7 |
| Рост, см | 166,5±8,7 |
| Вес, кг | 84,4±14,4 |
| Окружность талии, см | 96,4±12,2 |
| ИСАГ, n (%) | 477 (33,2) |
| СД-2, n (%) | 214 (14,9) |
| Хроническая нефропатия, N (%) | 82 (5,7) |
| МС, n (%) | 743 (51,8) |
| Распределение по риску | |
| Низкий, n (%) | 24 (1,7) |
| Средний, n (%) | 206 (14,3) |
| Высокий, n (%) | 542 (37,7) |
| Очень высокий, n (%) | 666 (46,3) |

эффективной или плохо переносимой МАГТ или недостаточно эффективной КАГТ без диуретика.

Критерии исключения. В исследование не включали пациентов с АД $\geq 180/110$ мм рт.ст., вторичной или злокачественной АГ, гипокалиемией $< 3,4$ ммоль/л, подагрой, перенесших инфаркт миокарда или инсульт в течение 6 месяцев до включения в исследование, с сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), креатинином сыворотки > 220 мкмоль/л, ортостатической гипотонией – снижении систолического АД (САД) > 20 мм рт.ст. или диастолического АД (ДАД) > 10 мм рт.ст. при переходе в вертикальное положение, а также другой тяжелой сопутствующей патологией или анамнезом непереносимости индапамида и других производных сульфонамидов. Женщин в периоды беременности и лактации в исследование не включали.

Отмена предшествующей терапии/отмывочный период не требовались, кроме тех случаев, когда врач решил отменить предшествующую терапию антигипертензивными препаратами с особым режимом отмены. Арифон® ретард мог быть назначен как МАГТ, замена МАГТ, дополнение к недостаточно эффективной МАГТ, дополнение к недостаточно эффективной КАГТ без тиазидного диуретика независимо от количества антигипертензивных препаратов. В ходе исследования разрешалась любая АГТ за исключением других тиазидных/тиазидоподобных диуретиков. Для достижения целевого АД АГТ могла быть изменена по усмотрению врача с отметкой об этом в индивидуальной регистрационной карте больного.

АГТ была постоянной на протяжении исследования.

Продолжительность наблюдения составила 3 месяца, в течение которых пациент посещал врача 4 раза с интервалом 1 месяц. Во время визита 1 производили однократное измерение АД на обеих руках. В дальнейшем АД контролировали на руке с более высоким уровнем САД. АД измеряли в положении сидя после 10-минутного отдыха пациента с использованием anerоидных тонометров, прошедших калибровку и метрологическую экспертизу перед исследованием. Выполняли трехкратное измерение АД с интервалом в 1 минуту, рассчитывали среднее значение. Через 2 минуты после перехода в вертикальное положение производилось однократное измерение АД.

Целевое АД было установлено как $< 140/90$ мм рт.ст. у всех пациентов и $< 130/80$ мм рт.ст. при наличии СД-2 или хронической нефропатии.

Арифон® ретард на визите 1 был назначен в качестве начальной МАГТ 13,7% больных, как замена ранее неэффективной МАГТ – 6,8%, как дополнение к недостаточно эффективной МАГТ – 31,9% и как дополнение к недостаточно эффективной КАГТ без диуретика – 47,6% пациентов. Среднее количество антигипертензивных препаратов, назначенных на визите 1, составило $2,4 \pm 0,9$ и не изменилось до конца исследования.

Для анализа использовались данные больных, в отношении которых имелись результаты хотя бы одного последующего визита после хотя бы однократного приема Арифона® ретард.

Первичными критериями оценки эффективности служили изменения САД и ДАД в положении сидя по сравнению с визитом 1 и частота достижения целевого АД через 12 недель приема Арифона® ретард. Вторичные критерии оценки эффективности включали: изменение пульсового АД (ПАД) в положении сидя, изменения САД, ДАД и ПАД

в положении сидя и достижение целевого АД в подгруппах больных ИСАГ, СД, МС, хронической нефропатией.

Статистический анализ. При создании таблиц использованы программы Microsoft (r) Excel 2000 и Microsoft (r) Access 2000. Для оценки нормальности распределения значений непрерывных переменных применяли критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для сравнения двух групп использовали критерий Стьюдента для несвязанных групп, а в случае распределения данных отличного от нормального – непараметрический аналог – критерий Манна-Уитни. Сравнение более двух групп проводили путем однофакторного дисперсионного анализа, а в случае распределения данных, отличного от нормального, или неравных дисперсий с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Для оценки гомогенности (равенства) дисперсии применяли критерий Левене. Данные для переменных непрерывного типа представлены в виде $\text{Mean} \pm \text{SD}$. Категориальные переменные представлены абсолютными значениями и процентными отношениями. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Через 1 месяц лечения отмечено достоверное снижение САД и ДАД в положении сидя с $158,8 \pm 14,2/93,4 \pm 10,0$ мм рт.ст. до $142,1 \pm 14,1/85,1 \pm 9,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) (таблица 2). Целевого АД достигли 29,9% пациентов. Через 2 месяца среднее АД составило $135,5 \pm 11,7/81,7 \pm 8,4$ мм рт.ст., целевого АД достигли 54,4% больных. Через 3 месяца АГТ средний уровень АД в группе наблюдения составил $131,8 \pm 9,7/80,5 \pm 6,9$ мм рт.ст.; частота достижения целевого АД – 84,5%. Наряду со снижением САД и ДАД отмечено снижение ПАД с $65,6 \pm 12,8$ мм рт.ст. до $51,2 \pm 8,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$).

Нежелательные явления были зарегистрированы у 96 (6,7%) пациентов (таблица 3). Серьезные неблагоприятные эффекты отсутствовали. Отмена препарата в связи с плохой переносимостью потребовалась в 0,4% случаев; в остальных, выбытие из исследования не было связано с препаратом.

Оценка изменения лабораторных и электрокардиографических (ЭКГ) показателей не являлась обязательной и выполнялась по усмотрению врача. Динамика биохимических параметров была проанализирована у 743 пациентов; клинически значимых отклонений от нормы выявлено не было (таблица 4). Случаи гипокалиемии $< 3,4$ ммоль/л не зарегистрированы.

ИСАГ. Подгруппу больных ИСАГ составили 477 пациента, средний возраст которых составил $58,4 \pm 11,7$ года; 74,3% относились к группе высоко/очень высокого риска развития ССО. Закончили исследование 468 (98,1%) пациентов.

В качестве МАГТ Арифон® ретард был назначен 22% больным, как замена недостаточно эффективной МАГТ – 4,0%, дополнение к недостаточно эффективной МАГТ – 35,4%, дополнение к недостаточно эффективной КАГТ – 38,6% больным. Среднее количество препаратов практически не из-

Динамика АД в положении сидя и стоя по визитам

| | Визит 1 | Визит 2 | Визит 3 | Визит 4 |
|-----------------------|------------|---------------|---------------|---------------|
| Количество больных, n | 1438 | 1421 | 1407 | 1399 |
| Сидя | | | | |
| САД, мм рт.ст. | 158,8±14,2 | 142,1±14,1*** | 135,5±11,7*** | 131,8±9,7*** |
| Δ, мм рт.ст. | | -16,5±12,6 | -23,6±13,5 | -27,8±13,5 |
| Δ, % | | -10,1±7,6 | -14,5±7,8 | -17,0±7,5 |
| ДАД, мм рт.ст. | 93,4±10,0 | 85,1±9,4*** | 81,7±8,4*** | 80,5±6,9*** |
| Δ, мм рт.ст. | | -8,0±8,8 | -11,6±9,4 | -13,5±9,6 |
| Δ, % | | -8,1±9,0 | -11,8±9,3 | -13,7±9,3 |
| ПАД, мм рт.ст. | 65,6±12,8 | 56,3±8,1*** | 53,4±10,1*** | 51,2±8,7*** |
| Δ, мм рт.ст. | | -8,5±11,5 | -12,1±12,4 | -14,4±12 |
| Δ, % | | -11,2±21,7 | -16,3±20,8 | -19,7±19,6 |
| ЧСС, уд/мин | 73,2±9,2 | 71,3±8,1 | 69,7±7,4 | 69,2±6,2 |
| Δ, уд/мин | | -1,9±8,2 | -3,8±9,0 | -4,4±8,5 |
| Δ, % | | 1,9±10,9 | 4,3±11,6 | -5,1±10,9 |
| Стоя | | | | |
| САД, мм рт.ст. | 157,3±14,3 | 141,1±14,0*** | 134,0±12,7*** | 130,2±10,0*** |
| Δ, мм рт.ст. | | -16,2±13,4 | 23,1±14,4 | -27,2±14,3 |
| Δ, % | | -10,±8,1 | -14,3±8,4 | -16,8±8,0 |
| ДАД, мм рт.ст. | 92,4±10,1 | 84,7±9,5*** | 81,9±8,3*** | 80,2±7,0*** |
| Δ, мм рт.ст. | | -7,6±9,3 | -10,6±10,0 | -12,8±10,1 |
| Δ, % | | -7,7±9,7 | -10,8±10,2 | -13,0±10,2 |
| ПАД, мм рт.ст. | 65,0±12,9 | 56,4±12,0*** | 52,4±10,1*** | 50,5±8,8*** |
| Δ, мм рт.ст. | | -8,5±11,8 | -12,5±12,7 | -14,3±12,7 |
| Δ, % | | -11,6±18,3 | -17,0±19,6 | -19,7±18,7 |
| ЧСС, уд/мин | 75,4±9,4 | 73,4±8,4 | 71,7±7,4 | 70,4±6,6 |
| Δ, уд/мин | | -2,2±8,4 | -4,1±9,1 | -5,0±8,8 |
| Δ, % | | -2,2±10,8 | -4,6±11,3 | -5,7±10,8 |

Примечание: *** - $p < 0,001$ достоверность различий по сравнению с визитом 1; Δ - изменение показателя в единицах измерения и в%; ЧСС - частота сердечных сокращений.

менилось и составило $2,17 \pm 0,90$ на визите 1 и $2,17 \pm 0,94$ на визите 4.

Уровень АД сидя при включении составил $156,5 \pm 14,7 / 82,1 \pm 10,3$ мм рт.ст. Через 1 месяц после назначения Арифона® ретард АД в положении сидя снизилось до $140,8 \pm 13,5 / 82,2 \pm 8,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$ для САД; $p > 0,05$ для ДАД), через 2 месяца – до $134,1 \pm 11,3 / 79,5 \pm 7,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$ для САД; $p < 0,05$ для ДАД), через 3 месяца $130,4 \pm 9,4 / 77,9 \pm 6,9$ ($p < 0,001$ для САД; $p < 0,01$ для ДАД). Пропорция пациентов, достигших целевого АД, составила: 68,1% на визите 2; 85,4% на визите 3; 91,9% на визите 4.

СД-2. Подгруппу больных СД-2 составили 214 пациентов в возрасте $59 \pm 7,6$ лет. Закончили исследование 208 пациентов (97,2%).

В качестве МАГТ Арифон® ретард был назначен 1,5% пациентов, как замена недостаточно эффективной МАГТ – 3,4%, как дополнение к недостаточно эффективной МАГТ – 22,8%, как допол-

Таблица 3

| Частота нежелательных явлений (n=1438) | |
|--|----------|
| Головокружение | 32 (2,2) |
| Головная боль | 27 (1,9) |
| Артралгии | 27 (1,9) |
| Слабость | 17 (1,2) |
| Сердцебиение | 14 (1,0) |
| Заболевания верхних дыхательных путей | 29 (2,0) |

Примечание: у некоторых больных были зарегистрированы > 1 нежелательного явления.

нение к недостаточно эффективной КАГТ без диуретика – 72,3%. Среднее количество назначенных антигипертензивных препаратов на визите 1 было $2,77 \pm 0,86$, на визите 4 – $2,83 \pm 0,89$.

Исходное АД составило $160,2 \pm 12,3 / 94,3 \pm 8,8$ мм рт.ст. Через 1 месяц после назначения препарата среднее АД составило $142,59 \pm 14,08 / 85,84 \pm 7,95$ мм рт.ст. ($p < 0,001$ по сравнению с исходным), через 2 месяца – $135,05 \pm 10,92 / 81,52 \pm 7,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$ по сравнению с исходным), через 3 месяца – $130,9 \pm 9,5 / 80 \pm 6,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$ по сравнению с исходным). АД в положении сидя не сопровождалось существенным снижением при переходе в вертикальное положение. Частота достижения целевого АД $< 130 / < 80$ мм рт.ст. составила через 1 месяц 32,7%, через 2 месяца – 60,7%, через 3 месяца – 74,8%. Существенная динамика метаболических показателей и параметров функции почек на фоне лечения отсутствовала.

Хроническая нефропатия. Хроническая нефропатия как критерий включения в исследование диагностирована у 82 пациентов, все они закончили исследование.

Арифон® ретард был назначен в качестве МАГТ 12,2% пациентов, как замена ранее неэффективной МАГТ у 9,8%, как дополнение к недостаточно эффективной МАГТ у 14,6%, как дополнение к недостаточно эффективной КАГТ у 63,4%. Количество назначенных антигипертензивных препаратов на визите 1 составило $2,50 \pm 0,98$ и $2,70 \pm 1,01$ на заключительном визите.

Динамика лабораторных показателей (n=743)

| | Визит 1 | Визит 4 |
|---------------------------|-------------|-------------|
| Калий сыворотки, ммоль/л | 4,3±0,57 | 4,2±0,56 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 297,7±85,70 | 295,9±89,3 |
| Креатинин, мкмоль/л | 89,9±22,31 | 87,63±18,95 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,5±1,54 | 5,3±1,25 |
| ОХС, ммоль/л | 6,1±1,19 | 5,4±0,97 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,2±0,53 | 1,33±0,55 |
| ТГ, ммоль/л | 1,85±0,87 | 1,63±0,85 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,93±1,20 | 3,5±1,14 |

Примечание: ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – ХС липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – ХС липопротеидов низкой плотности.

Исходный уровень АД составил 161±13,8/96±10,2 мм рт.ст. Через 1 месяц после назначения Арифона® ретард АД достигло 144±14,6/86,5±9,7 мм рт.ст. ($p<0,001$ по сравнению с исходным), через 2 месяца – 139±13/83±8,2 мм рт.ст. ($p<0,001$ по сравнению с исходным), через 3 месяца – 133,5±11,2/81,2±7,5 мм рт.ст. ($p<0,001$ по сравнению с исходным). Частота достижения целевого АД <130/<80 мм рт.ст.: через 1 месяц 32,9 %, через 2 месяца – 57,3%, через 3 месяца – 75,6%.

МС. МС как критерий включения в исследование отмечен у 745 пациентов, средний возраст 57±10,3 года.

Арифон® ретард был назначен в качестве МАГТ 8,0% пациентов, как замена ранее неэффективной МАГТ у 8,0% пациентов, как дополнение к ранее неэффективной МАГТ – у 31,5%, как дополнение к ранее неэффективной КАГТ без диуретика – у 52,5%. Количество антигипертензивных препаратов, назначенных на визите 1, составило 2,48±0,88, на визите 2 – 2,55±0,89, на визите 3 – 2,53±0,90. За время наблюдения из исследования выбыли 10 (1,3%) больных.

Исходное АД у пациентов с МС – 159,7±13,8/95,0±9,2 мм рт.ст. Через 1 месяц после назначения Арифона® ретард АД снизилось до 143,3±13,8/86,4±8,9 ($p<0,0001$); через 2 месяца – до 136,2±12,0/82,8±8,0 мм рт.ст., через 3 месяца – до 132,1±10,0/80,7±7,1 мм рт.ст. Частота достижения целевого АД составила: 30,0% на визите 2, 72,7% – на визите 3, 85,1% – на визите 4.

Таким образом, включение Арифона® ретард в терапевтический режим позволило значительно улучшить контроль АД у пациентов с трудно контролируемой АГ.

Обсуждение

Место тиазидных диуретиков как краеугольного камня АГТ в современных руководствах по АГ определяется тем, что они являются наиболее эффективными и дешевыми препаратами для лечения АГ, увеличивающими эффективность всех других классов антигипертензивных препаратов при использовании в комбинации [7,8]. Низкие дозы диуретиков крайне

редко приводят к дислипидемии (ДЛП) и другим неблагоприятным метаболическим последствиям [9]. Улучшение реальных клинических исходов несомненно с незначительными метаболическими эффектами. Безопасность и эффективность диуретиков у больных СД доказана в многочисленных контролируемых исследованиях [10,11]. Переносимость тиазидных диуретиков не отличается от переносимости препаратов других классов.

Ставя тиазидные диуретики на шаг впереди других антигипертензивных препаратов в лечении АГ, эксперты JNC VII (Joint National Committee VII) преследуют цель достижения 50% контроля АД к 2010г [1]. Мониторинг эпидемиологической ситуации по АГ в США после выхода в свет рекомендаций JNC VII показал рост информированности людей о наличии АГ в 2003-2004гг до 66,5% по сравнению с 1999-2000гг (51,3%). Показатели контроля АД возросли с 25% до 33,1%. Одновременно контроль АД у людей, которые уже получали АГТ на момент начала периода наблюдения, был менее значительным – с 51,3% до 63,9%. Такие же тенденции наблюдались во всех группах: у людей с ожирением контроль АД увеличился в целом с 25,1% до 36,2% ($p<0,01$), и с 45,6% до 64,9% у уже лечившихся. В общей группе больных СД контроль АД (<130/<80 мм рт.ст.) улучшился почти в 2 раза (с 15,7% до 33,2%), среди пациентов > 60 лет с 26,4% до 36,7% ($p<0,001$), у уже лечившихся – с 41,0% до 50,0% ($p<0,01$). Улучшение контроля АД американские эксперты связывают с ростом назначения диуретиков как препаратов первого выбора для лечения АГ, расширением использования многокомпонентной АГТ и назначением соответствующих препаратов больным, имеющим ситуации для преимущественного выбора лекарств [12].

Эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации свидетельствует о сохраняющейся устойчивой тенденции к высоким показателям сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Напряженная эпидемиологическая ситуация связана, прежде всего, с ростом заболеваемости АГ, распространенность которой среди населения в возрасте от 15 лет и старше составляет ~ 40%. В середине 90-х годов про-

шлого века распространенность АГ составляла 39,9% среди мужчин и 41,1% среди женщин. Согласно данным мониторинга в рамках Федеральной Программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», в 2003-2004гг ситуация практически не изменилась: распространенность АГ составляет 36,2% среди мужчин и 42% среди женщин. Увеличилась пропорция больных, получающих АГТ: с 21,6% в 2001г до 59,5% среди мужчин и с 46,7% до 73,8% у женщин. Эффективность лечения составляет 12,9% у мужчин и 13,5% у женщин (в 2001г — 5,7% и 17,5% соответственно). Таким образом, имеет место диссоциация между расширением охвата лечением и его эффективностью [13,14].

Изучение эффективности и переносимости Арифона® ретард в МАГТ и КАГТ у больных трудно контролируемой АГ практически стало моделированием ситуации 100%-го назначения диуретика в амбулаторной практике больным с анамнезом трудно контролируемой АГ, не имеющих противопоказаний для применения этого препарата. Основной целью исследования было достижение целевого АД; в соответствии с протоколом врач мог по своему усмотрению изменить режим МАГТ. Арифон® ретард мог быть назначен как в режиме КАГТ, так и в составе многокомпонентной КАГТ без другого диуретика. Критерий отбора по величине АД подразумевал, прежде всего, АД выше целевого уровня для данного пациента и не задавал конкретную степень его превышения. Среднее АД при включении в исследование было относительно невысоким (158,8±14,2/93,4±10,0 мм рт.ст.), а у части больных приближалось к целевым значениям достаточно близко. Таким образом, цель и протокол исследования ставили перед врачом задачу преодоления терапевтической инертности, когда врач не предпринимает шагов к усилению АГТ терапии для достижения адекватного контроля АД.

Определение трудно контролируемой АГ подразумевало не только недостаточную эффективность предшествующей АГТ (МАГТ- или КАГТ без диуре-

тика), но и принадлежность пациента к группам очень высокого риска (СД, хроническая нефропатия), для которых наиболее документирована польза снижения АД до более низкого уровня, чем в общей популяции [10,15,16]. Лечение ИСАГ приводит к значительному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [17], однако именно САД является наиболее проблемным показателем с точки зрения достижения контроля [18]. Пациенты с МС относятся к категории высокого риска развития ССО, у которых часто препятствием к назначению тиазидных диуретиков служит опасение нежелательных метаболических эффектов [6]. Арифон® ретард является диуретиком с доказанным профилем метаболической нейтральности [9,19,20].

Включение Арифона® ретард в режим антигипертензивной терапии позволило достичь контроля АД у 84,5% в общей группе наблюдения и значительно улучшить контроль АД в определенных подгруппах: 91,9% в подгруппе с ИСАГ; 85,1% — с МС; 74,8% — с СД-2; 75,6% — с хронической нефропатией. О хорошей переносимости препарата и достижении целевого АД свидетельствуют низкий процент выбывания из исследования (2,7%), в т.ч. в связи с непереносимостью Арифона® ретард (0,4%), незначительная частота нежелательных явлений (6,7%). Полученные данные о высокой антигипертензивной эффективности КАГТ с использованием Арифона® ретард переключаются с результатами исследования, в котором его назначение 2050 пациентам с АГ, неконтролируемой АГТ антагонистом кальция, ингибитором ангиотензин-превращающего фермента, антагонистом рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокатором, позволило достичь целевого АД у 91% больных, независимо от ранее получаемого класса антигипертензивных препаратов [21].

Таким образом, результаты исследования подтвердили ключевое значение использования низких доз тиазидных диуретиков в режим КАГТ для достижения целевого АД.

Литература

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
2. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-92.
3. 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
4. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение Кардиваск тер профил 2004; 20 с.
5. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Котовская Ю.В. и др. Представления об артериальной гипертензии у пожилых и реальная клиническая практика в России (результаты I этапа российской научно-практической программы АРГУС). *Кардиология* 2001;11: 51-7.
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. от имени исследователей АРГУС-2. Проблемы взаимодействия «врач-пациент» и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2. *Кардиология* 2007; 3: в печати.
7. 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: 2534-44.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 289: 2981-97.
9. Moser M. Diuretics should continue to be one of the preferred initial therapies in the management of hypertension. The argument for. *J Clin Hypertens* 2005; 7: 111-6.
10. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.

- Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-9.
11. Kostis JB, Wilson AC, Fredenberger RS, et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29-35.
 12. Ong KL, Cheung BMY, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 2007; 49: 69-75.
 13. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. *Профил забол укреп здор* 2001; 2: 3-7.
 14. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваск тер профил* 2005; 1:4-9.
 15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
 16. National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-246.
 17. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
 18. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; 36: 594-9.
 19. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Верещагина Г.Н. и др. Эффективность и переносимость индапамида ретард при лечении артериальной гипертонии у больных пожилого возраста (результаты многоцентрового открытого несравнительного исследования в рамках Российской научно-практической программы АРГУС). *Кардиология* 2002; 7: 63-8.
 20. Мычка В.Б., Чазова И.Е. от имени исследователей. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной офрмы индапамида при лечении метаболического синдрома. *Cons Med* 2006; 8(5): 17-21.
 21. Akram J. Antihypertensive efficacy of indapamide sr in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study. *J Hypertens* 2006; 24(Suppl. 4): S93.

* *Соавторы и исследователи АРГУС-2:* Е.И. Баранова (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург), Р.С. Богачев (Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск), Н.И. Волкова (Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на Дону), С.И. Дроздецкий (Военно-медицинский институт Нижегородской государственной медицинской академии, Нижний Новгород), О.А. Кисляк (Российский государственный медицинский университет, Москва), Н.А. Козиолова (Пермский государственный медицинский университет, Пермь), И.Г. Колина (Городской клинический кардиологический диспансер, Омск), Ю.Н. Краснова (Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск), Ю.М. Лопатин (Волгоградская медицинская академия, Волгоград), В.В. Максименко (Российский представитель «Лаборатории Сервье», Москва), С.В. Недогода (Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград), Е.И. Тарловская (Кировская государственная медицинская академия, Киров), Л.И. Тюкалова (Сибирский медицинский университет, Томск), Р.А. Хохлов (Воронежский межтерриториальный кардиологический центр, Воронеж), М.А. Фрейдлина (Клинический центр «Кардиология», Екатеринбург).

Поступила 15/02-2007